

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 01 March 2001 (01.03.01)	
International application No.: PCT/JP00/01561	Applicant's or agent's file reference: 00-F-008PCT
International filing date: 15 March 2000 (15.03.00)	Priority date: 23 August 1999 (23.08.99)
Applicant: NISHINO, Hideo et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

21 August 2000 (21.08.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PCT

REC'D 27 AUG 2001

WIPO

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
(PCT36条及びPCT規則70)

出願人又は代理人 の書類記号 00-F-008PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/01561	国際出願日 (日.月.年) 15. 03. 00	優先日 (日.月.年) 23. 08. 99
国際特許分類(IPC) C07B53/00, C07B61/00, C07C67/475, C07C69/753 Int. Cl ⁷		
出願人(氏名又は名称) 科学技術振興事業団		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で 2 ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 21. 08. 00	国際予備審査報告を作成した日 08. 08. 01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 守安 智	4H 9837
電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

- ☒ 明細書 第 1、3-33 ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 2 ページ、 27.12.00 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 請求の範囲 第 2-3 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 1 項、 27.12.00 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 図面 第 1-14 ~~ページ~~/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)という翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)という国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3という翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

請求の範囲

1-3

有

無

進歩性(IS)

請求の範囲

請求の範囲

1-3

有

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

請求の範囲

1-3

有

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: 西野英雄 他,
"円偏光によるノルボルナジエン-クワドリシクラン誘導体の絶対不斉合成"
日本化学界第76春季年会1999年講演予稿集II, 1999年3月15日発行,
第1157頁, 1C741

請求の範囲1-3は、上記文献1に記載されているので新規性及び進歩性を有しない。

なお、文献1は、本出願の発明者と同一の者が、本出願の出願日(15.03.00)、優先日(23.08.99)より前の、1999年3月15日に刊行物として発表したものである。

文献1には、「光化学的に可逆な反応系であって、出発物質と生成物質がエナンチオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの混合物であり、光化学的もしくは熱的にエナンチオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの相互変換を生じない反応系とし、 r もしくは $1-r$ 円偏光を照射することにより、出発物質のみ、または出発物質と生成物質の双方が励起され、出発物質のうちのエナンチオマーの一方またはジアステレオマーの一方が濃縮され、生成物質では、出発物質のうちで濃縮されない他方に対応するエナンチオマーの一方またはジアステレオマーの一方が濃縮されるようにすることを特徴とする絶対不斉合成方法」が記載されており、更に、エナンチオマーの濃縮は、異方性因子 g の値によって制御されることも記載されている。

られている。異方性因子の g 値は、任意の波長での r もしくは i - CPL に対する光学異性体間のモル吸光係数の差として Kuhn により次のように定義されたものである。

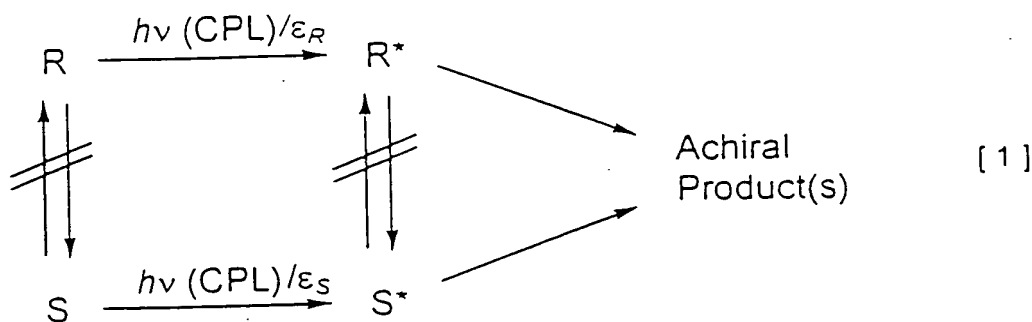
$$g = (\epsilon_r - \epsilon_i) / \epsilon = \Delta \epsilon / \epsilon \quad (1)$$

このとき $\epsilon = (\epsilon_r + \epsilon_i) / 2$ 、そして $0 \leq g < 2$

である (Trans. Faraday Soc. 1930, 293-309; Z. Phys. Chem., B. Abt. 1930, 7, 292-310)。

絶対不斉合成 (AAS) は、三つのカテゴリーに分けられる。(a) 不斉光分解、(b) 光化学的脱ラセミ化、そして (c) 光化学的不斉固定である。

不斉光分解では、出発物質のそれぞれのエナンチオマーは任意の波長での r および i - CPL による選択的励起の度合いに応じて光化学的に分解される。式 [1] は、この不斉光分解を示したものである。



ここでは ϵ_r と ϵ_i のかわりに ϵ_R と ϵ_S が使われており、これらはそれぞれのエナンチオマーの r あるいは i - CPL に対するモル吸光係数である。ここで r あるいは i - CPL によって少ししか励起されない方のエナンチオマーは残り、出発物質中の光学純度を増加させ、他方の

請求の範囲

1. (補正後) 光化学的に可逆な反応系であって、出発物質と生成物質がエナンチオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの混合物であり、光化学的もしくは熱的にエナンチオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの相互変換を生じない反応系とし、 r -もしくは l -円偏光を照射することにより、出発物質のみ、または出発物質と生成物質の双方が励起され、出発物質のうちのエナンチオマーの一方またはジアステレオマーの一方が濃縮され、生成物質では、出発物質のうちで濃縮されない他方に対応するエナンチオマーの一方またはジアステレオマーの一方が濃縮されるようにすることを特徴とする絶対不斉合成方法。

2. 請求項1の方法において、出発物質と生成物質がエナンチオマーどうしの混合物であって、出発物質のみが励起される場合であって、出発物質と生成物質のエナンチオマーの一方の濃縮が、出発物質の r -および l -円偏光それぞれに対する選択励起の度合いを示す異方性因子 g の値によって制御されるようにすることを特徴とする絶対不斉合成方法。

3. 請求項1の方法において、出発物質と生成物質がエナンチオマーどうしの混合物であって、出発物質と生成物質の双方が励起される場合であって、出発物質と生成物質のエナンチオマーの一方の濃縮が、出発物質と生成物質双



PCT

特 許 協 力 条 約

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 00-F-008PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JP00/01561	国際出願日 (日.月.年) 15.03.00	優先日 (日.月.年) 23.08.99	
出願人(氏名又は名称) 科学技術振興事業団			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07B53/00, C07B61/00, C07C67/475, C07C69/753

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07B53/00, C07B61/00, C07C67/475, C07C69/753

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	SALAM, A., et.al., "On enantiomeric excess obtained from racemic mixtures by using circularly polarized pulsed lasers of varying durations", Chem. Phys., 1998, Vol.228, No.1, p115-129	1-3
X	井上佳久, "光で不斉合成に迫る", さきがけ研究 21 研究報告会 光と物質講演要旨集 1994, 1995, p.42-48	1-3
X	TRAN, C. D., et.al., "Stereoselective Energy Transfer Induced by Circularly Polarized Light", Stud. Phys. Theor. Chem., 1	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.06.00

国際調査報告の発送日

04.07.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
原 健司



4H 9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	979, Vol. 7, p. 53-66	
A	BURNHAM, K. S., et. al., "A Search for Chiral Photochromic Optical Triggers for Liquid Crystals: Photoracemization of 1,1-Binaphthylpyran through a Transient Biaryl Quinone Methide Intermediate", J. Am. Chem. Soc., 1998, Vol. 120, No. 48, p. 12619-12625	1-3
A	INOUE, Y., et. al., "Pressure and Temperature control of Product Chirality in Asymmetric Photochemistry. Enantiodifferentiating Photoisomerization of Cyclooctene Sensitized by Chiral Benzenepolycarboxylates", J. Am. Chem. Soc., 1998, Vol. 120, No. 41, p. 10687-10696	1-3
A	MIESEN, F. W. A. M., et. al., "Synthesis of optically pure 3-(1n. pi. *)-(1S, 6R)-bicyclo[4. 4. 0]decane-3, 8-dione, a molecule which is chiral in the excited state only", J. Am. Chem. Soc., 1994, Vol. 116, No. 12, p. 5129-5133	1-3
E A	JP, 2000-86588, A (科学技術振興事業団), 28. 3月. 2000 (28. 03. 00) (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 9-77691, A (長瀬産業株式会社), 25. 3月. 1997 (25. 03. 97) (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 57-147577, A (住友化学工業株式会社), 11. 9月. 1982 (11. 09. 82) (ファミリーなし)	1-3
A	EP, 658373, A1 (RIKAGAKU KENKYUSYO), 21. 6月. 1995 (21. 06. 95) & US, 5808256, A & JP, 7-157442, A & CA, 2137489, A1 & CN, 1119573, A	1-3
A	EP, 285175, A1 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 5. 10月. 1988 (05. 10. 88) & US, 4976834, A & JP, 1-34927, A	1-3

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 00-F-008PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/01561	International filing date (day/month/year) 15 March 2000 (15.03.00)	Priority date (day/month/year) 23 August 1999 (23.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07B 53/00, 61/00, C07C 67/475, 69/753		
Applicant JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).	
These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 August 2000 (21.08.00)	Date of completion of this report 08 August 2001 (08.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/01561

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____ 1.3-33 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____ 2 _____, filed with the letter of _____ 27 December 2000 (27.12.2000)
- ☒ the claims:
 pages _____ 2-3 _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____ 1 _____, filed with the letter of _____ 27 2000 (27.12.2000)
- ☒ the drawings:
 pages _____ 1-14 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/01561

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-3	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-3	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: "First Reversible Asymmetric Photoisomerization with Circularly Polarized Light: Absolute Asymmetric Synthesis of Norbornadiene and Quadricyclane," Proceedings II of 1999 76th National Meeting of the Chemical Society of Japan, (Hideo Nishino et al.), 15 March, 1999 (15.03.99), 1C741, page 1157

The subject matters of claims 1-3 do not appear to be novel or to involve an inventive step since they are described in document 1.

Document 1 was published as a publication on 15 March, 1999 before the filing date (15 March, 2000) and the priority date (23 August, 1999) of the present application by the same person as the inventor of the present application.

Document 1 describes, "an absolute asymmetric synthesis method in a photochemically reversible reaction system, in which (1) a starting raw material and a produced material are respectively a mixture consisting of enantiomers or diastereomers and (2) photochemical or thermal interconversion is not caused between the enantiomers or diastereomers, characterized in that the irradiation with γ - or 1-circularly polarized light (a) causes the starting material only or both the starting material and the produced material to be excited and (b) cause (i) one of the enantiomers or one of the diastereomers in the starting material to be concentrated and (ii) the other enantiomer or the other diastereomer in the produced material corresponding to the one not concentrated in the starting material to be concentrated." It is also described that the concentration of an enantiomer can be controlled depending on the value of anisotropy factor g.

Amendment under Article 34 PCT

AMENDMENT UNDER ARTICLE 34 PCT

The applicant amended description and claims under PCT Article 34 on December 27, 2000. Attached hereto is an English text, which is translation of the specification and claims amended under PCT Article 34.

- A) On page 3 of the English text, Scheme [1] was amended.
- B) In claim 1, "the starting material is mixture" was amended to read "the starting material and the product are mixtures".

Please note that the applicant wishes to make an amendment as per the enclosed PCT Article 34 amendment. Please take necessary procedure under your practice.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 3 月 1 日 (01.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/14287 A1

(51) 国際特許分類: C07B 53/00,
61/00, C07C 67/475, 69/753

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/01561

(22) 国際出願日: 2000 年 3 月 15 日 (15.03.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/236171 1999 年 8 月 23 日 (23.08.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術
振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY
CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県川口市本
町4丁目1番8号 Saitama (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西野英雄

(NISHINO, Hideo) [JP/JP]; 〒560-0013 大阪府豊中市
上野東2-19-55 ハイム豊中上野東501 Osaka (JP). 中村
朝夫 (NAKAMURA, Asao) [JP/JP]; 〒560-0053 大阪府
豊中市向丘3-8-12-102 Osaka (JP). 井上佳久 (INOUE,
Yoshihisa) [JP/JP]; 〒560-0861 大阪府豊中市東泉丘
4-3-5-1308 Osaka (JP).

(74) 代理人: 弁理士 三枝英二 (SAEGUSA, Eiji); 〒541-
0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル
Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): CA, US.

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。



WO 01/14287 A1

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIZING ABSOLUTE ASYMMETRY

(54) 発明の名称: 絶対不斉合成方法

(57) Abstract: A novel method for synthesizing absolute asymmetry through the irradiation with circular polarization light which comprises providing a photochemically reversible reaction system wherein the starting material is a mixture of enantiomers or diastereomers not photochemically or thermally converted into each other; irradiating the reaction system with r- or l-circular polarization light to thereby excite the starting material alone or both of the starting material and the product; thus concentrating one of the enantiomers or one of the diastereomers in the starting material; and, in the product, concentrating the other enantiomer or the other diastereomer, thereby enabling the concentration of enantiomers, etc. both in the starting material and in the product.

[続葉有]



(57) 要約:

光化学的に可逆な反応系であって、出発物質がエナンチオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの混合物であり、光化学的もしくは熱的にエナンチオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの相互変換を生じない反応系とし、 r －もしくは l －円偏光を照射することにより、出発物質のみ、または出発物質と生成物質の双方が励起され、出発物質のうちのエナンチオマーの一方またはジアステレオマーの一方が濃縮され、生成物質では、出発物質のうちに濃縮されない他方に対応するエナンチオマーの一方またはジアステレオマーの一方が濃縮されるようにすることにより、出発物質と生成物質の双方でのエナンチオマー等の一方の濃縮を可能とする、円偏光の照射による新しい絶対不斉合成法を提供する。

明細書

絶対不斉合成方法

技術分野

本願発明は、絶対不斉合成方法に関するものである。さらに詳しくは、本願発明は、化学的もしくは熱的にエナンチオマーどうし、またはジアステレオマーどうしの相互交換を生じない反応系において出発物質と生成物質の双方におけるエナンチオマー等の一方の濃縮を行うことを可能とする新しい絶対不斉合成方法に関するものである。

技術背景

不斉合成は、医薬品や農薬、香料、化粧品およびそれらの合成中間体等の各種の光学活性な化学物質を提供する手段として重要な役割を担ってきている。また、19世紀後半に r -もしくは l -円偏光 (r -CPLもしくは l -CPL) の有用性がvan't Hoffによって確認されて以来、円偏光 (CPL) を使って光学的に活性な化学物質を得る様々な試みがなされてきている。

このようなCPLを使って光学的に活性な物質を得ることは一種の「絶対不斉合成 (AAS)」である。つまり、不斉の誘導を、 r -もしくは l -CPLの照射によって、エナンチオマーの一方をより優先的に励起することで実現しようとするものである。この場合の選択励起の程度は g 値としても知られている異方性因子によって決まると考え

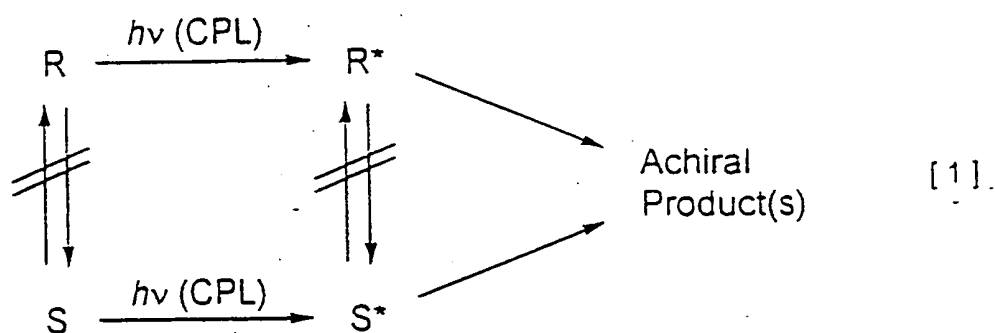
られている。異方性因子の g 値は、任意の波長での r - もしくは l - CPL に対する光学異性体間のモル吸光係数の差として Kuhn により次のように定義されたものである。

$$g = (\epsilon_r - \epsilon_l) / \epsilon = \Delta \epsilon / \epsilon \quad (1)$$

このとき $\epsilon = (\epsilon_r + \epsilon_l) / 2$ 、そして $0 \leq g < 2$ である (Trans. Faraday Soc. 1930, 293-309; Z. Phys. Chem., B. Abt. 1930, 7, 292-310)。

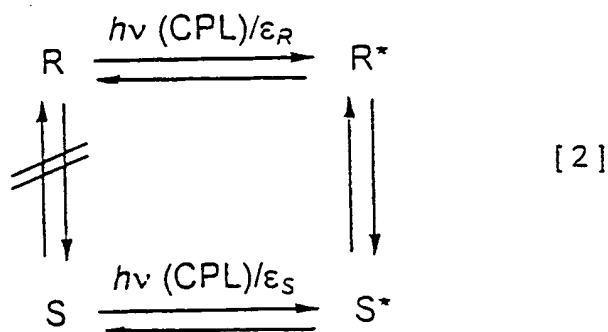
絶対不斉合成 (AAS) は、三つのカテゴリーに分けられる。(a) 不斉光分解、(b) 光化学的脱ラセミ化、そして (c) 光化学的不斉固定である。

不斉光分解では、出発物質のそれぞれのエナンチオマーは任意の波長での r - および l - CPL による選択的励起の度合いに応じて光化学的に分解される。式 [1] は、この不斉光分解を示したものである。



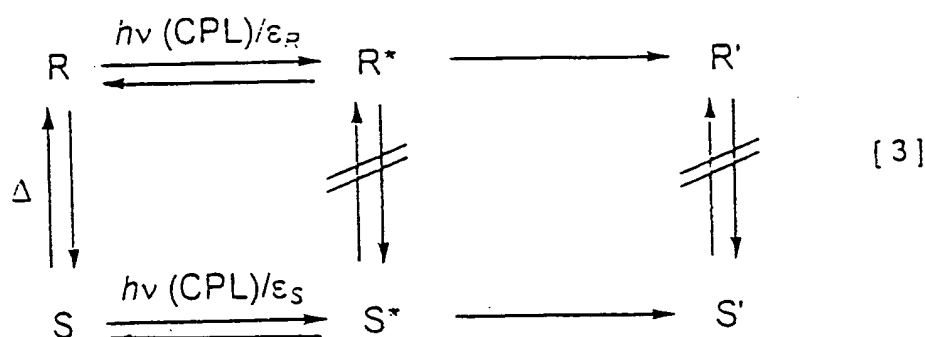
ここでは ϵ_r と ϵ_l のかわりに ϵ_R と ϵ_S が使われており、これらはそれぞれのエナンチオマーの r - あるいは l - CPL に対するモル吸光係数である。ここで r - あるいは l - CPL によって少ししか励起されない方のエナンチオマーは残り、出発物質中の光学純度を増加させ、他方の

エナンチオマーは分解される。このタイプの絶対不斉合成においては、光化学的プロセスは不可逆である。このような不斉光分解に関してはこれまでも多くの報告があり、典型的な例は樟脳 (Z. Phys. Chem., Abt. B, 1930, 292-310) と トランスービシクロ [4, 3, 2] ノナンー 8 - オン (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1978, 983-4.) の光分解である。また、光化学的脱ラセミ化のプロセスでは、式 [2] に示すように、エナンチオマーの合計濃度は光反応によって変化しないが、エナンチオマーの一方が他方に比べてより優先的に励起されることによって、光化学的平衡のシフトが起こり、光照射を止めた時点で、その時点でのエナンチオマー比が固定される。しかしながら、光化学的脱ラセミ化についての報告は、いくつかの無機化合物に対するもの (Mol. Photochem. 1969, 1, 271; Chem. Commun. 1996, 2627-2628) を除いてわずかであって、光化学的脱ラセミ化のみを受ける有機化合物はほとんど報告されていない。実際、常に副反応が生じるようである。



さらに、不斉固定の光化学的プロセスは不斉分解に非常によく似ている。ここでは、出発物質の熱的ラセミ化が起

こり、そしてエナンチオマー選択的な光反応が、式〔3〕に示されるように、 r —あるいは l —CPLにより誘導され、その後光学的に活性な生成物が得られる。生成物質の R/S 比はモル吸光係数の比、 ϵ_R/ϵ_S に等しい。このような光化学的不斉固定の例は少ないが、ジヒドロヘリセンを経由してヘキサヘリセンへの $1-(2\text{-ベンゾ}[\text{c}]\text{フェナントリル})-2\text{-フェニルエチレン}$ の酸化的光環化(J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2353; J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 527-32)は、この種の光化学的不斉固定といえる。



なお、最近 G. B. Schuster 等による提案された、 $1, 1'$ -ビナフチルピランの可逆的な絶対不斉合成法は、光化学的脱ラセミ化のバリエーションである(J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 12619-12625)。

以上のように、円偏光を用いた従来の絶対不斉合成法は、主に円偏光の照射による優先的分解やエナンチオマー比のシフトを利用して、出発物質のエナンチオマーの一方を他方より過剰に得るための方法であった。

そこで、本願発明は、以上の通りの事情に鑑みてなされたものであり、従来顧みられることのなかった反応生成物

質に着目し、光化学的にもしくは熱的にエナンチオマーどうしまたはジアステレオマー（一つの不斉炭素に着目してR体とS体を考える）の相互変換が生じない反応系において、出発物質と生成物質の双方におけるエナンチオマー等の一方の濃縮を可能とする新しい絶対不斉合成方法を提供することを課題としている。

発明の開示

本願発明は、上記の課題を解決するものとして、以下の通りの発明を提供する。すなわち、まず第1には光化学的に可逆な反応系であって、出発物質がエナンチオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの混合物であり、光化学的にもしくは熱的にジアステレオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの相互変換を生じない反応系とし、 r —もしくは l —円偏光を照射することにより、出発物質のみ、または出発物質と生成物質の双方が励起され、出発物質のうちのエナンチオマー一方またはまたはジアステレオマーの一方が濃縮され、生成物質では、出発物質のうちに濃縮されない他方に対応するエナンチオマーの一方またはジアステレオマーの一方が濃縮されるようにすることを特徴とする絶対不斉合成方法を提供する。

また、本願発明は、第2には、前記方法において、出発物質と生成物質がエナンチオマーどうしの混合物であって、出発物質のみが励起される場合において、出発物質と生成物質のエナンチオマーの一方の濃縮を出発物質の r —および l —円偏光それぞれに対する選択励起の度合いを示

す異方性因子 g の値によって制御して行うことを特徴とする絶対不斉合成方法を提供する。さらに本願発明は、第3には、前記方法において、出発物質と生成物質のエナンチオマーどうしの混合物であって、出発物質と生成物質の双方が励起される場合において、出発物質と生成物質のエナンチオマーの一方の濃縮が、出発物質と生成物質双方の r および l 円偏光それぞれに対する選択励起の度合いを示す異方性因子 g の値または g の符号、もしくは反応の光化学的平衡状態を示す K 値のうちの1種または2種以上を制御して行うことを特徴とする絶対不斉合成方法を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、(a) CPL照射によるクラス(A)の反応系での、出発物質の g 値に対応した出発物質の光学純度： $\%op$ と転化率との関係、並びに、(b) 出発物質の g 値に対応した生成物の光学純度： $\%op$ と転化率の関係を示した図である。図2は、クラス(B)の反応系について光学純度： $\%op$ 並びに転化率と出発物質(HQ)及び生成物質(HN)の g 値の符号の関係を計算結果として示した図である。

図3は、クラス(B)の反応系について出発物質(HQ)及び生成物質(HN)の光学純度： $\%op$ 並びに転化率と、 K 値との関係を計算結果として示した図である。

図4は、アセトニトリル中の(+)と(-)HNおよび(+)と(-)HQの光学特性を示した図であ

る。

図 5 は、アセトニトリル中で (－)－HN (0.102 mM) が 290 nm の LPL で照射された時の UV スペクトルの変化と CD スペクトルの変化を示した図である。

図 6 は、290 nm の CPL 光照射の場合の UV スペクトルの変化を示した図である。

図 7 は、290 nm の CPL および LPL で照射された HN 溶液の照射時間と転化率との間の関係を示した図である。

図 8 は、(a) 290 nm の l－および r－CPL をアセトニトリル中の HN 溶液に照射した時のそれぞれの CD スペクトルの変化と、(b) 290 nm の r－CPL で照射された (+)－および (－)－HN の CD スペクトルの計算結果を示した図である。

図 9 は、(a) 出発物質 (HN) の光学純度 : %op と転化率との関係と、(b) 生成物 (HQ) の光学純度 : %op と転化率との関係を示した図である。

図 10 は、245 nm の l－CPL 照射された HQ の溶液の UV スペクトル変化を示した図である。

図 11 は、HQ の溶液に 245 nm の l－及び r－CPL を各々照射した場合の CD スペクトルの変化を示した図である。0.29 mM に希釈後 ($[HQ]_0 = 0.87 \text{ mM}$)、CD スペクトルを測定。

図 12 は、245 nm の r－CPL 照射された HQ の CD スペクトルのシュミレーション計算結果を示した図である。

図 1 3 は、H Q を 2 4 5 n m の C P L により励起した場合のシュミレーション計算の結果と実験データを示した図であり、(a) 出発物質 (H Q) の光学純度 : % o p と転化率の関係、(b) 生成物質 (H N) の光学純度 : % o p と転化率の関係を示している。

図 1 4 は、H N を 2 4 5 n m の C P L により励起した場合のシュミレーション計算の結果と実験データを示した図であり、(a) 出発物質 (H N) の光学純度 : % o p と転化率の関係、(b) 生成物質 (H Q) の光学純度 : % o p と転化率の関係を示している。

発明を実施するための最良の形態

本願発明は、上記のとおりの特徴を有するものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

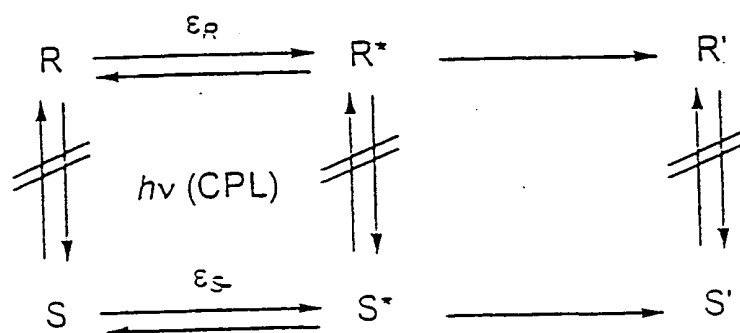
本願の第 1 の発明の絶対不斉合成方法においては、光化学的に可逆な反応系であって、出発物質がエナンチオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの混合物であり、光化学的もしくは熱的にエナンチオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの相互変換を生じない反応系とし、 r - もしくは l - 円偏光を照射し、出発物質のみ、または出発物質と生成物質の双方を励起することで、出発物質と生成物質の双方において、エナンチオマーまたはジアステレオマーの一方の濃縮 (出発物質および / または生成物質として、エナンチオマーまたはジアステレオマーの一方の濃縮が既に行われているものを使用する場合にはさらなる濃縮) を可能とする。ここで、光化学的に可逆な反応系

は、同種で同じ波長の光を照射した場合において可逆的である反応、並びに異種の光もしくは同種で異なる波長の光を照射した場合において可逆的である反応を含むものである。

また、前記のエナンチオマーどうしの混合物には等量混合物であるラセミ体も含まれる。ジアステレオマーの場合には、不斉中心どうしの相互作用がない場合など、分子構造の一つの不斉炭素に着目してR体とS体を考えることができ、この点において、本願発明の対象物質となる。

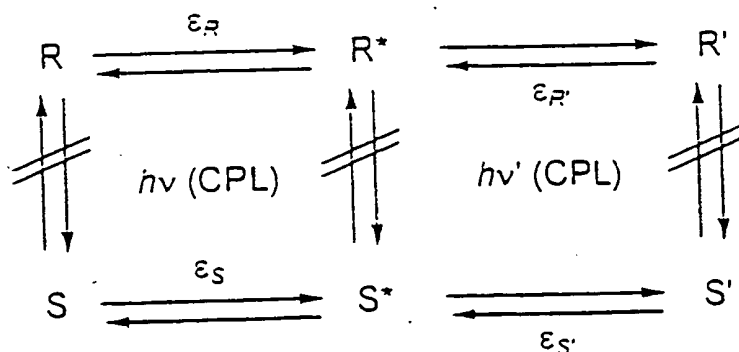
そして、光学的に可逆な反応系としては次の式〔4〕の二つのクラスに区分することができる。

Class (A)



[4]

Class (B)



クラス（Ａ）では、出発物質は円偏光、すなわちＣＰＬで励起されるが、生成物は励起されない。クラス（Ｂ）では、出発物質と生成物質の双方が励起されることになる。

本願発明における出発物質－生成物質の反応系の代表的なものを例示すると、ノルボルナジエン誘導体－クワドリシクラン誘導体の反応系が挙げられる。

しかしながら、本願発明の絶対不斉合成法においては、出発物質および生成物質の種類は特に限定されることはない。

ノルボルナジエンとクワドリシクランはクワドリシクランに対するノルボルナジエンの光異性化は太陽エネルギー貯蔵システムとして応用できると考えられ、すでに詳細な研究が進められているものである。クワドリシクランは熱的に安定な化合物で、構造的には、高度に歪んだシクロブタンの誘導体であると考えられ、光励起されたノルボルナジエンの〔２＋２〕分子内環化付加を經由して光化学的に合成することが可能である。また、クワドリシクランの光反応あるいは熱反応によりノルボルナジエンを生成させる逆反応もまた可能である。

一方非対称な置換基の導入によりキラルとなったノルボルナジエン誘導体とクワドリシクラン誘導体の光異性化は、光化学的もしくは熱的にエナンチオマーどうし又はジアステレオマーどうしの相互交換が生じない反応系であり、円偏光（ＣＰＬ）照射による出発物質と生成物質の双方におけるエナンチオマー等の一方の濃縮を行うことを可能とする本願発明の絶対不斉合成法の一例として示すこと

ができる。

興味深いことに、ノルボルナジエンとクワドリシクランの骨格がプロキラルであることは、これまでほとんど知られていないのが実状である。ノルボルナジエン誘導体のキラル光学特性については、これまでに数例報告されているのみで、この出願の発明者らが知る限り、キラルなクワドリシクラン誘導体の光学的な特性はこれまでに報告されていない。加えて、キラルなノルボルナジエンとクワドリシクランの光化学的変換に関する系統的な検討は行われておらず、光環化における立体化学的影響はまだ明らかになっていないのである。

もちろん、本願発明は、ノルボルナジエン誘導体—クワドリシクラン誘導体の系に何ら限定されるものでない。

各種の出発物質—生成物質の反応系において、前記のとおり、出発物質と生成物質との双方におけるエナンチオマー等の一方の濃縮を可能としている。

つまり、本願発明では、前記式〔４〕のクラス（Ａ）およびクラス（Ｂ）について、出発物質と生成物質のエナンチオマーの一方の濃縮をより効果的に高度に制御して行うことを可能としてもいる。

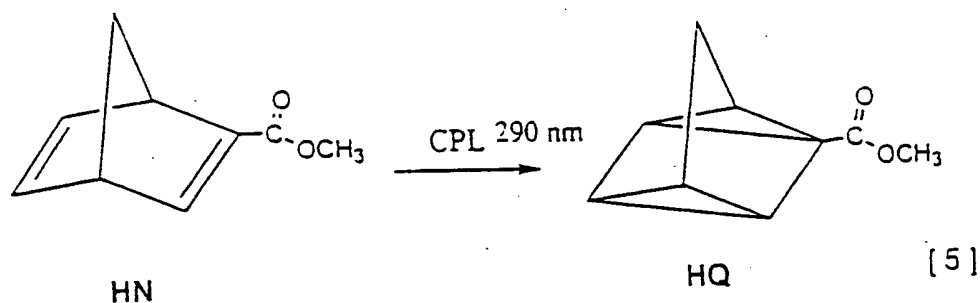
以下、このクラス（Ａ）および（Ｂ）につき順次説明する。

クラス（Ａ）

クラス（Ａ）では、本願の第２の発明のとおり、出発物質と生成物質がエナンチオマーどうしの混合物であって、出発物質のみが励起される場合において、出発物質と生成

物質のエナンチオマーの一方の濃縮が、出発物質の r および l 円偏光それぞれに対する選択励起の度合いを示す異方性因子である g 値の制御により行われる。そしてこの際の g 値の制御は、以下に記載するとおりの K a g a n の式等の適用により行われる。

クラス (A) の場合として、次式 [5] のノルボルナジエン誘導体とクワドリシクラン誘導体の反応系を例示することができる。



この反応系では、メチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2, 5-ジエン-2-カルボキシレート (HN) の CPL (290 nm) 照射によって一方向の光環化反応が起こり、メチルテトラシクロ [3. 2. 0^{2,7}. 0^{4,6}] ヘプタン-1-カルボキシレート (HQ) が生成する。

理論的には、出発物質の光学純度 : %op と 転化率 : %conversion の関係は、次式 (2) で表される。

$$\begin{aligned}
 x = 1 - (r + s) &= 1 - \left(\frac{1+y}{1-y} \right)^{1/g} \frac{1}{(1-y^2)^{1/2}} \\
 &= 1 - \frac{1}{2} \left\{ \left(\frac{1+y}{1-y} \right)^{\frac{1}{g} + \frac{1}{2}} + \left(\frac{1+y}{1-y} \right)^{\frac{1}{g} - \frac{1}{2}} \right\} \quad (2)
 \end{aligned}$$

このとき、 x は転化率 : % conversion を、 y は出発物質の光学純度 : % op または % ee を、また、 g は出発物質の異方性因子を表す。この式は、Kagan によって不斉光分解プロセスの解析のために提示されたもの (Tetrahedron Lett. 1971, 2479-82) であるが、本願発明の絶体不斉合成法のクラス (A) の出発物質において適用されるものである。

一方、生成物質の光学純度 (y') : % op または % ee と前記の転化率 (x) : % conversion との関係については、次式 (3)、(4) で表される。 R' および S' は、出発物質のエナンチオマー R および S それぞれから得られる生成物質を示す。

$$\begin{aligned}
 y' &= \frac{([R'] - [S'])}{([R'] + [S'])} = \frac{([R]_0 - [R]) - ([S]_0 - [S])}{([R]_0 - [R]) + ([S]_0 - [S])} \\
 &= \frac{-([R] - [S])}{([R]_0 + [S]_0) - ([R] + [S])} = \frac{-([R] - [S]) / ([R] + [S])}{([R]_0 + [S]_0) / ([R] + [S]) - 1} \quad (3)
 \end{aligned}$$

$$y' = \frac{y(1-x)}{x} \quad (4)$$

図 1 (a) は、前記式 (2) から任意の g 値を用いて計算した出発物質の光学純度 (y) : % op と転化率 (x) : % conversion の関係を示した図である。

これより、 $g = 0$ の場合、つまり、 r - および $1 - r$ 円偏光それぞれに対しての選択励起が認められない場合を除いては、あらゆる g 値において、出発物質の光学純度 (y) : % op が反応の最終段階で、100% に近づくことが示される。したがって、HN を r - または $1 - CPL$ (290 nm) で照射した場合には、反応終点直前には 100% に近い光学純度の (+) - および (-) - HN がそれぞれ得られる。

一方、図 1 (b) には、様々な g 値について式 (2) (3) (4) より求めたパラメータを用いて得た生成物の光学純度 (y') % op と転化率 (x) % の関係が示される。図 1 (b) より、生成物の光学純度 : % op は、反応初期では、ほぼ $(g / 2) \times 100\%$ となることがわかる。

以上のことから、例えば、 g 値が 1 の場合では、転化率が約 50% において、出発物質と生成物質の光学純度 : % op は、各々、40% を超える結果となることがわかる。

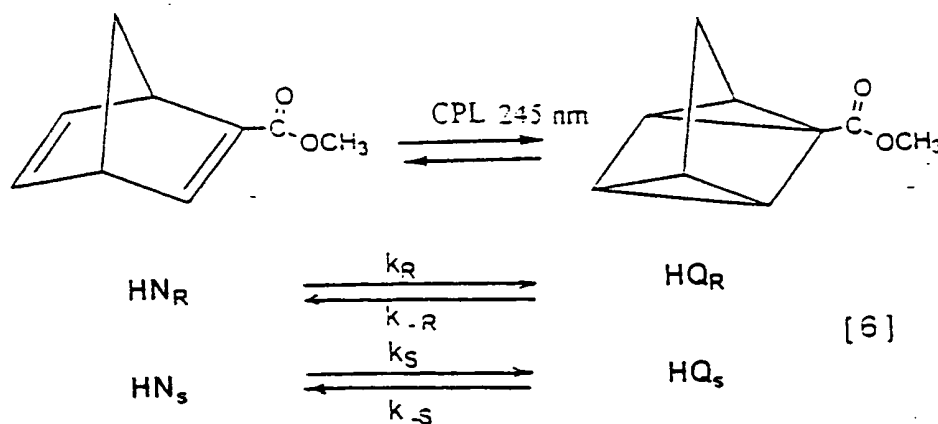
そこで、本願の第 2 の発明では、前記のような反応系を、 g 値の制御によって構成することにより絶対不斉合成が実現されることになる。もちろん、その際には、光学的に可逆な反応系 (前記クラス (A)) を構成するための光の種類と波長が選択されることになる。

クラス (B)

クラス (B) では、本願の第 3 の発明のように、出発物

質と生成物質がエナンチオマーどうしの混合物であって、出発物質と生成物質の双方が励起され、出発物質と生成物質のエナンチオマーの一方の濃縮が、出発物質と生成物質双方の g 値の大きさまたはその符号もしくはは反応の光化学的平衡状態を表す K 値のうちの 1 種または 2 種以上を制御して行うことになる。

出発物質と生成物質は、光化学的に可逆であり、正逆両反応を光によって行うことが可能である。反応式 [6] は、メチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 2, 5-ジエン-2-カルボキシレート (HN) の CPL (245 nm) 照射によって光環化反応が起こり、メチルテトラシクロ [3. 2. 0^{2,7}. 0^{4,6}] ヘプタン-1-カルボキシレート (HQ) が生成する可逆的な反応を例示したものである。



この系の光化学反応の速度式は、次の式 (6) で表される。

$$\frac{dC}{dt} = -I_{ex} \left(1 - 10^{-Abs} \right) \frac{\epsilon C}{Abs} \quad (6)$$

ここで、 C は反応成分の濃度であり、 I_{ex} は吸収光の強度（ $I_0 - I$ ）、 Abs は試料の吸光度、 ϵ は、試料のモル吸光係数、 ϕ は反応による収量、 t は反応時間を表している。 $Abs > 1$ ならば、上記の式（6）は、式（7）のようにならめられる。

$$\frac{dC}{dt} = -I_{ex} \frac{\epsilon C}{Abs} \quad (7)$$

また、 Abs が反応中において、ほぼ一定ならば、前記 C 以外の因子はすべて t に依存しなくなるため式（8）となる。

$$\frac{dC}{dt} = kC \quad (8)$$

そして、上記の反応式 [6] において、 HQ のエナンチオマー（ HQ_R と HQ_S ）が CPL 照射によって、 HN （ HN_R と HN_S ）にそれぞれ変換されることから、上記式（6）、（7）における Abs は、

$$Abs = d (\epsilon_{OR} C_{OR} + \epsilon_{OS} C_{OS} + \epsilon_{NR} C_{NR} + \epsilon_{NS} C_{NS}) \quad (9)$$

として表される。ここで、 d は、光路長、 C は各成分の濃度である。質量保存則から考えれば、それぞれの C の関係は、

$$C_0 = C_0 + C_N = C_{OR} + C_{OS} + C_{NR} + C_{NS} \quad (10)$$

そして、

$$C_0 / 2 = C_{OR} + C_{NR} = C_{OS} + C_{NS} \quad (11)$$

となる。RおよびS異性体の ε がほぼ等しい場合（つまり、 g 値が小さいとき）

$$A b_s = d \{ \varepsilon_N C_0 + (\varepsilon_0 - \varepsilon_N) C_0 \} \quad (12)$$

となる。このとき、

$$\varepsilon_0 = 1 / 2 (\varepsilon_{OR} + \varepsilon_{OS}) \text{ および } \varepsilon_N = 1 / 2 (\varepsilon_{NR} + \varepsilon_{NS}) \quad (13)$$

である。一方、前記反応式〔6〕における HQ_R および HQ_S 各々の速度式は、

$$\frac{dC_{QR}}{dt} = -k_R C_{QR} + k_{-R} C_{NR} \quad (14)$$

$$\frac{dC_{QS}}{dt} = -k_S C_{QS} + k_{-S} C_{NS}$$

となる。そこで、 HQ および HN の光学純度： $\%op$ および転化率： x を次のように定義する。

$$op_Q = \frac{C_{QR} - C_{QS}}{C_{QR} + C_{QS}} \quad (15)$$

$$op_N = \frac{C_{NR} - C_{NS}}{C_{NR} + C_{NS}} = -op_Q \frac{1-x}{x} \quad (16)$$

$$x = \frac{C_N}{C_0} = \frac{C_{NR} + C_{NS}}{C_0} = \frac{C_0 - (C_{QR} + C_{QS})}{C_0} \quad (17)$$

HQのI-CPL照射によるR異性体(QR)のモル吸光係数は、HQにr-CPLを照射して得られるS異性体(QS)のモル吸光係数と等しいので、 g_0 は以下のよう
に書き換えられる。

$$g_0 = 2 \frac{\epsilon'_{QR} - \epsilon'_{QS}}{\epsilon'_{QR} + \epsilon'_{QS}} = 2 \frac{\epsilon'_{QR} - \epsilon'_{QS}}{\epsilon'_{QR} + \epsilon'_{QS}} = 2 \frac{k_R - k_S}{k_R + k_S} \quad (18)$$

式(14)で表される反応の進行について、 g_0 、 g_N 、 K 、 L 、 M などのパラメーターを用いることにより、

$$\frac{C_{QR}}{C_0} = \frac{1}{2} \frac{K}{K+1} + \frac{1}{2} \frac{1}{K+1} e^{\left\{ -k_R t \left(1 + \frac{1}{K} \right) \right\}} \quad (19)$$

$$\frac{C_{QS}}{C_0} = \frac{1}{2} \frac{M}{KL+M} + \frac{1}{2} \frac{KL}{KL+M} e^{\left\{ -k_R t \left(L + \frac{M}{K} \right) \right\}} \quad (20)$$

の関係が得られる。ただし、ここで、 K 、 L 、 M 、は以下のように定義される。

$$K = \frac{k_R + k_S}{k_{-R} + k_{-S}} \quad (21)$$

$$L = \frac{k_S}{k_R} = \frac{1 - \frac{g_0}{2}}{1 + \frac{g_0}{2}} \quad (22)$$

$$M = \frac{k_{-S}}{k_{-R}} = \frac{1 - \frac{g_N}{2}}{1 + \frac{g_N}{2}} \quad (23)$$

以上より、H Q および H N の光学純度 : % op、および転化率 x は、それぞれ、以下のように表される。

$$op_Q = \frac{(K^2L + K - MK \cdot L) + (KL + 1) e^{\left\{ -k_{RI} \left(1 + \frac{1}{K} \right) \right\}} \cdot -KL(M + 1) e^{\left\{ -k_{RI} \left(L + \frac{M}{K} \right) \right\}}}{(K^2L + K + MK + L) + (KL + 1) e^{\left\{ -k_{RI} \left(1 + \frac{1}{K} \right) \right\}} + KL(M + 1) e^{\left\{ -k_{RI} \left(L + \frac{M}{K} \right) \right\}}} \quad (24)$$

$$op_N = -op_N \frac{1-x}{x} \quad (25)$$

$$x = 1 - \left[\frac{1}{2} \frac{K}{K+1} + \frac{1}{2} \frac{1}{K+1} e^{\left\{ -k_{RI} \left(1 + \frac{1}{K} \right) \right\}} + \frac{1}{2} \frac{M}{KL+1} + \frac{1}{2} \frac{KL}{KL+1} e^{\left\{ -k_{RI} \left(L + \frac{M}{K} \right) \right\}} \right] \quad (26)$$

以上のことから、クラス (B) の反応では、

- ・ 出発物質と生成物質の g 値
- ・ 出発物質と生成物質の g 値の符号
- ・ 出発物質と生成物質の間の光化学的平衡状態 (K)

によって、出発物質と生成物質の光学純度 : % op や転化率 : x の制御が可能な絶対不斉合成が実現されることがわかる。

図 2 は、 g 値とその符号の光学純度 : % op との関係を示したものである。

前記式 (24)、(25)、(26) から、様々な g_o および g_N 値における H Q および H N の光学純度 : %op を求め、これを図 2 に示している。次の (1) および (11) の 2 つのケースについて示している。

(1) $g_o \cdot g_N > 0$; ($g_o = 1.0$ 、 $g_N = 1.0$: 実線) 又は、($g_o = -1.0$ 、 $g_N = -1.0$: 破線)、 $K = 0.072$

(11) $g_o \cdot g_N < 0$; ($g_o = 1.0$ 、 $g_N = -1.0$: 破線) 又は、($g_o = -1.0$ 、 $g_N = 1.0$: 実線)、 $K = 0.072$

また、式 (18) より、ケース (1) は、 $k_R > k_S$ および $k_{-R} > k_{-S}$ 、ケース (11) は、 $k_R > k_S$ および $k_{-R} < k_{-S}$ を示している。

図 2 (a) に見られるように、ケース (1) の場合は、出発物質 (H Q) の光学純度 : %op は転換の開始時から徐々に上昇し、反応の途中で低下していく。そして、光定常状態 (p s s) において、ゼロに到達する。ケース (11) の場合は、出発物質 (H Q) の光学純度 : %op は、転化率とともに増大し、光定常状態 (p s s) において最大となる。

一方、図 2 (b) からは、ケース (1) の場合、反応開始時から、生成物質 (H N) の光学純度 : %op は減少し、光定常状態 (p s s) においてゼロとなることが示される。ケース (11) の場合には、生成物質 (H N) の光学純度 : %op は、反応の進行とともに増加し、(p s s) において最大となる。

したがって、ケース（１１）では、出発物質（HQ）の光学純度： $\%op$ と生成物質（HN）の光学純度： $\%op$ が反応の進行とともに増大する。つまり、一般的には、 g 値の符号が出発物質と生成物質で反対のとき、出発物質と生成物質の光学純度： $\%op$ は、増大することが示される。

このように、本願発明の絶対不斉合成においては、CPL照射波長での出発物質の g 値の符号が生成物質のそれと同じであるか否かが、出発物質および生成物質の光学純度： $\%op$ と転化率との間の関係に著しい影響を及ぼす。

また、図３は光学純度： $\%op$ と K 値の関係を例示したものである。

式（２４）、（２５）、（２６）を基に、 $g_o \cdot g_n < 0$ 、 $g_o = -1.0$ 、 $g_n = 1.0$ のケースと、 $g_o = 1.0$ 、 $g_n = -1.0$ のケースについて得た結果である。

出発物質の光学純度： $\%op$ （HQ）は反応の進行とともに増加することが示される。特に、 K の値が小さいほど光学純度： $\%op$ の増加が急激である。

生成物質の光学純度： $\%op$ （HN）は、 K が１よりも小さければ、増加し、 K が大きくなるほど徐々に減少することを示している。 K が ∞ の場合、生成物質の光学純度： $\%op$ は反応の終わりで $0\%op$ となる。このように、関係は不可逆な反応における場合と同じ挙動を示す。

以上のことから、 K が１より小さければ、生成物質の光学純度は転化率の増加とともに上昇し、クラス（A）の場合には、前記のように反応初期に得られた値、すなわ

ち、 $(g/2) \times 100\%$ を超えられないが、クラス
(B)の反応の場合はこれをはるかに超える値となること
がわかる。

以上説明したとおり、本願の第1の発明においては、出
発物質と生成物質の双方において、エナンチオマーまたは
ジアステレオマーの一方の濃縮（出発物質および／または
生成物質として、エナンチオマーまたはジアステレオマー
の一方の濃縮が既に行われているものを使用する場合には
更なる濃縮）が可能とされる。そして第2の発明では、前
記クラス(A)の反応系として、出発物質のg値によっ
て、出発物質と生成物質のエナンチオマーの一方の濃縮が
制御されることになり、また、第3の発明では、前記クラ
ス(B)の反応系として、出発物質と生成物質のエナンチ
オマーの一方の濃縮が、出発物質と生成物質双方のg値の
大きさ、その符号および反応の光化学的平衡状態を表すK
値のうちの1種または2種以上を制御して行うことが可能
とされる。

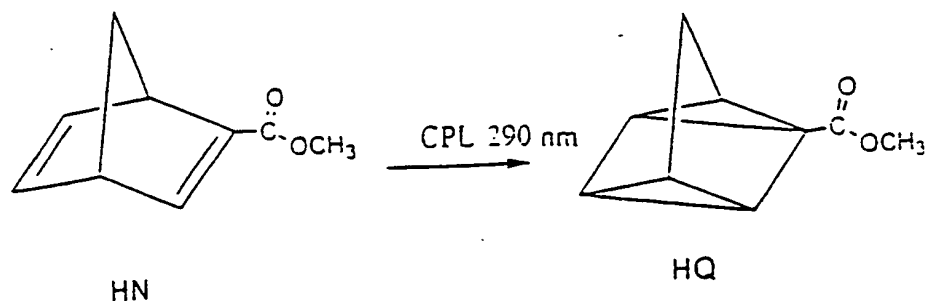
そこで以下に実施例を示し、さらに詳しく本願発明につ
いて説明する。

実施例

(実施例1)

次式で表わされるメチル・ビシクロ[2.2.1]ヘプ
ター-2,5-ジエン-2-カルボキシレート(HN)とメ
チル・テトラシクロ[3.2.0.0^{2,7}.0^{4,6}]ヘプ
タン-1-カルボキシレート(HQ)との反応系で絶対不

斉合成を行った。



< 1 > HN および HQ の光学特性

HN および HQ について、各々の UV スペクトルおよび CD スペクトル (CH₃, CN 中) 測定し、その結果を、これらのスペクトルから導き出される *g* 値とともに図 4 に示した。

なお、比旋光度 (CH₃, CN 中) は、

(-) - HN : $[\alpha]^{20}_D = -41.5$ ($c = 0.0624$)

(+) - HQ : $[\alpha]^{20}_D = 322$ ($c = 0.00375$)

であった。

HN のモデル化合物と見なされるノルボルナジエンやメチルアクリレートは約 250 nm 以上の領域に吸収帯を持たないが、図 4 (a) から明らかなように、(±) - HN の UV スペクトルは、229.5 と 265 nm 付近に二つの吸収の極大を示す。また、図 4 (c) のように、(+) および (-) - HN は 200 ~ 340 nm にわたって CD スペクトルを示す。図 4 (e) からは、(+) および

(-) - HN に対する異方性因子 *g* 値もまたこの領域に二つの極大を示すことがわかる。

以上より、この領域の広い吸収が二つのバンドから成り立っていることがわかる。

逆に、図4(b)のように、(±)-HQのUVスペクトルは約215nm付近に極大吸収を有し、約250nmに向かって低下する一つの吸収を示す。これは、250nmを超えた吸収を示さないメチルアクリレートの場合と一致する。また、(+)および(-)-HQのCDスペクトルは図4(d)に示されるように約215nmに極大を示し、UVおよびCDの吸収帯は、単一のバンドからなるように見える。しかし、異方性因子 g 値が217.5と263.5nmに二つの極大を示すことから、(+)および(-)-HQのUVおよびCDのスペクトルは、実際には二つのバンドからなることがわかる。

<2> 光環化の効率と立体化学

HNのHQへの光環化の効率と立体化学的側面は、(-)-HNに対してHQが吸収しない波長の290nmでの直線偏光(LPL)を照射して評価した。

図5(a)は、CH₃CN中の(-)-HN(0.236mM)に290nmの光を照射した時のUVスペクトルの変化を示した図である。図中には、照射時間(0分、31分、60分、127分)毎のスペクトルと、(+)-HQのスペクトルを示している。(-)-HNに対する228と256nmの吸収帯は、しだいに消滅し、HQのUVスペクトルと似た形状の新しい吸収帯が220nm付近に現れた。この光照射において、二つの等吸収点が209と218nmに観測された。

反応混合物はガスクロマトグラフィーでビフェニルを内部標準として分析した。UVスペクトルとガスクロマトグラフィーから、HNとHQのトータルな濃度はCPL照射後も保持されること、および副生物が存在しないことが確認された。

これらのことから、光環化は定量的に進行し、副反応は全く起こっていないことがわかった。また、127分照射後のスペクトルはHQのスペクトルとほぼ一致していることから、光照射によってHNからHQへの一方向の異性化が効率よく進行することが確認できた。

図5(b)は、(－)－HNに290nmの光を照射した時のCDスペクトルの変化を示している。図中には、照射時間(0分、31分、60分、127分)毎のスペクトルと、(＋)－HQのスペクトルを示している。(－)－HNの229と271.5nmの吸収極大は次第に減少し、新しい吸収極大が215nm付近に現れた。また、等吸収点が207nmに観測された。

以上のようなUVおよびCDスペクトルの変化は、生成物質が励起光を吸収できない290nmの波長で行った場合のものであり、その結果から、副反応等の影響が生じていないが確認された。また、127分照射後のスペクトルは同濃度の(＋)－HQのスペクトルと一致していることから、(－)－HNはラセミ化をとまなうことなく、

(＋)－HQへ異性化することが確認された。

<3> CPLによる絶対不斉合成

そこで(±)－HNに対し、290nmのCPLを照射

して絶対不斉合成を行った。

図6は、290nmのr-CPL照射時のUVスペクトルの時間変化を示したものである。

270nm付近の吸収帯の強度は弱くなり、UVスペクトルには、209と218nmに二つの等吸収点が観測された。同様のUVスペクトルにおける変化は、HNが290nmのl-CPL、あるいはLPLで照射された時にも観測された。

図7は、290nmでr-あるいはl-CPLとLPLを照射した際の、(±)-HNに対する照射時間と転化率の関係を示した図である。図中の白丸はl-CPL照射の場合を、黒丸はr-CPL照射の場合を、白三角はLPL照射の場合を示している。プロットがお互いに重なり合うことから、入射する左右CPLどうし、LPLの強度は、ほぼ同一であると考えられる。

図8(a)は、HN(アセトニトリル溶液)を290nmのl-およびr-CPLで照射した際の、CDスペクトル変化を示したものである。220および280nm付近に観測される二つのピークが照射中に時間とともにより強くなっていることがわかる。

図8(b)は、(±)-HNの照射に対するCDスペクトルの計算値を示したものである。これより、(-)-HNが290nmのr-CPLにより選択的に励起され、(+)-HN濃度が増大することが予想される。

光環化が単分子反応であることはよく知られている。したがって、HNの減少は、常にHQの濃度の増加に等し

い。HNの溶液が290nmのr-CPLで照射された時、CDスペクトルは(+)-HNのCDスペクトルと(+)-HQの $\Delta\epsilon$ スペクトルの1:1の混合となる。

図8(b)に示されたスペクトルはこのことに基づく計算値であり、図8(a)の実験的に得られたスペクトルと完全に一致することが確認された。

図8(a)に示されている280nm付近のCDの吸収帯は、HNのエナンチオマー濃縮を反映している。280nmでは(+)-HQの $\Delta\epsilon$ は0であり、280nmにおける楕円率(θ)の値からHNの光学純度を求めることができる。220nm付近の吸収帯は、HQエナンチオマーの濃縮を反映している。特に、245nmは、(+)-HNの $\Delta\epsilon$ が0であることから、この波長におけるQの値を用いてHQの光学純度を求めることができる。

図9(a)は、CDとUVスペクトルの測定から得られる濃度値より計算したHNの光学純度:%opと転化率の関係を示したものである。

図9(b)は、HQの光学純度:%opと転化率との関係を示したものである。図9(a)(b)において、黒丸がr-CPL照射の場合を、白丸がl-CPL照射の場合を示している。

図9(a)より、HNの光学純度:%opが転化率に伴って増加することがわかる。

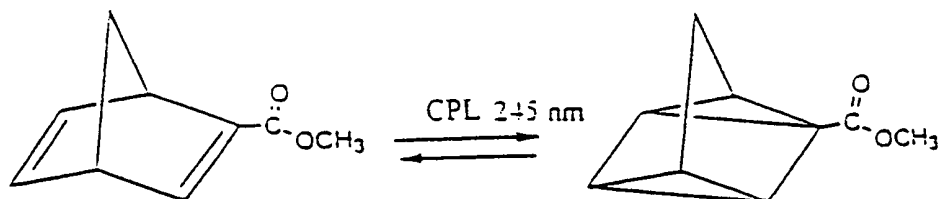
また、図9(a)(b)の実線は290nmにおけるg値の観測値($g=0.012$)を、Kaganの式(前記、式(2))に入れて計算した理論値である。そのカーブは実

験データとよく一致している。

したがって、290 nmのr-およびl-CPLで照射された(±)-HNは、結果として(+)-および(-)-HN濃度をそれぞれ増大させ、%opの挙動は前記の式(2)に従うことが確認された。

(実施例2)

次式で表わされる光化学反応として絶対不斉合成を行なった。



前出の図4(e)(f)に示されているように、HQは245 nmのCPL照射によりエナンチオマー選択的に励起されるが、(+)-および(-)-HNのg値は、245 nmでゼロであるため、HNの励起には選択が有効でないことがわかる。

そこで、波長245 nmのCPLのHQへの照射について検討する。

まず、図10は、245 nmでl-CPLにより照射されたHQの溶液のUVスペクトル変化の測定結果を示したものである。245 nmでのl-CPLによる光照射により、約270 nmでの吸収強度が上昇し、UVスペクトル2つの等吸収点、208 nmおよび212 nmが観測され

る。

HQの溶液を245nmでr-CPLおよびLPLにより照射した場合にも、UVスペクトルに類似の変化が観測された。

ビフェニルを内部標準としたガスクロマトグラフィーを用いて、溶液を分析した。ガスクロマトグラフィーのチャートには、HQとHNを除いて他の信号は一切観測されず、HQとHNの総量が保持されることが確認された。

このように、UVスペクトル2つの等吸収点と溶液のガスクロマトグラフィー分析によって、HQがいかなる副反応も起こさずに、HNに光化学的に異性化することがわかる。従って、HQは、245nmでの光照射により、HNに異性化するため、HQからHNへの転換は、生成物質HNの濃度を反映する280nmでのUV吸収の強度により測定されることになる。

図11は、245nmでl-およびr-CPLにより照射されたHQの溶液についてのCDスペクトルの変化の測定結果を示したものである。

CPL光照射により、2つの吸収極大が215nmと270nm付近に観測され、強度は時間とともに強くなる。

図12は、HQの溶液を245nmでr-CPLにより照射した場合に、観測されるCDスペクトルを計算により求めた結果である。HQの溶液を245nmでr-CPLにより照射した場合、(−)-HQが優先的に励起され、(+)-HQが残り、(+)-HNが(−)-HQに異性化するために、r-CPLにより励起された(−)-HQ

は (+) - H N に異性化することになる。異性化はいかなる副反応も伴わない。また、光異性化が一分子反応であることはよく知られている。従って、H Q の溶液は 245 nm で r - C P L により照射した場合の C D スペクトルは、(+)-H Q の C D スペクトルと (+)-H N の C D スペクトルからなり、その構成比は初期段階で 1 : 1 である。光異性化の継続後、245 nm 付近では、H N の ϵ は H Q のそれよりも大きく、H N は C P L 照射により励起され始めるため、約 215 nm の C D 吸収は約 270 nm でのそれよりも強い。いずれにせよ、245 nm で r - C P L により照射された H Q の溶液の実際の C D スペクトルは、図 12 の太線として描かれているものと類似のスペクトルを示すと予想される。

同じ方法で、H Q の溶液を 245 nm で l - C P L により照射した場合も、C D スペクトルは、(-)-H Q の C D スペクトルと (-)-H N の C D スペクトルからなり、計算により得られる C D スペクトルの形状は、図 12 に示される C D スペクトルに類似している。

従って、上記のシミュレーションによって、245 nm の C P L で照射された H Q の異性化における約 280 nm での C D スペクトルの変化は、H N の変化を反映し、約 220 nm での変化は、245 nm の C P L で照射された H Q の異性化による H N の変化を反映していることがわかる。

(+) - および (-) - H Q が 280 nm でいかなる C D 吸収も持たないために、(+)-H N および (-)-H

Nの光学純度は、280nmでの楕円率(θ)から測定される。また、(+)-および(-)-HNの $\Delta\epsilon$ の大きさが245nmでゼロであるために、(+)-HQおよび(-)-HQの光学純度は、245nmでの楕円率(θ)から測定される。

そこで、245nmのCPLをHQ溶液に照射し、絶対不斉合成を行う。図13は、実験結果としての光学純度： $\%op$ と転化率との関係を示したものである。図中の黒丸はr-CPL照射の場合を、白丸は、l-CPL照射の場合を示し、また、実線はシミュレーション計算により得られた値を示している。シミュレーションは、 $g_o = \pm 0.0074$ 、 $g_n = 0$ 、 $K = 0.667$ とした時の結果である。

この図13から明らかなように、実験結果とシミュレーションの結果は互いに良好な一致を示している。このように、HQの光学純度： $\%op$ は転化率の増大とともに増加し、HNの光学純度： $\%op$ は減少する。そして光定常状態で、HQの光学純度： $\%op$ は最大に達し、HNの光学純度： $\%op$ は最小になる。

次に、245nmのCPL照射により、HNからHQへの可逆的光異性化について、出発物質および生成物質の光学純度： $\%op$ と転化率の関係を検討した。

245nmでCPLにより照射されたHNの溶液のUVスペクトル変化は、実施例1に示されるものと極めて類似していた。245nmでのCPLによる光照射により、270nm付近での吸収は更に弱くなり、UVスペクトル2

つの等吸収点も 208 nm と 212 nm 付近に観測された。

これらの結果は、この光反応がいかなる副反応も伴わないことを示している。そこで、HN から HQ への転化率は、 280 nm での UV 吸収の強度により測定した。

CD スペクトルの変化は、図 11 のものと極めて類似していた。従って、 $(+)$ -HN および $(-)$ -HN の光学純度：は、 280 nm での楕円率から測定し、 $(+)$ -HQ および $(-)$ -HQ の光学純度は、 245 nm での楕円率から測定した。

なお、HN の g 値は 245 nm でゼロであるため、CPL 照射によるエナンチオマーの濃縮は、HN から HQ への光異性化の初期段階では起こらない。しかしながら、CPL は、HN の光異性化により生成する HQ の不斉源としては作用する。HN から HQ への転化率の上昇とともに、生成した HQ は CPL により励起され、HQ のエナンチオマーの濃縮が進行する。結果として、HN のエナンチオマーの濃縮も進行することになる。

図 14 は、アセトニトリル中の HN に 245 nm CPL を照射した場合の光学純度：%op と転化率との関係を実験値（黒丸 \bullet - CPL 照射、白丸 \circ - CPL 照射）およびシミュレーション計算値（実線）として示したものである。シミュレーションは、 $g_N = 0$ 、 $g_Q = \pm 0.0074$ 、 $K = 1.5$ とした時の結果である。実験値と計算値との間の良好な一致が観察された。HN と HQ の各々の光学純度：%op は転化率の上昇とともに同時に増加し、光定常状

態では、これらの光学純度：%opは互いにほぼ同じ値に達した。

以上の結果により、絶対不斉合成における前記のクラス（B）の反応系が構成されることがわかった。

また、理論的および実験的な検討の結果から、出発物質と生成物質のエナンチオマーの一方の濃縮が、出発物質と生成物質双方のg値の大きさ、g値の符号、そして反応の光化学的平衡状態を表わす前記のK値によって制御可能とされ、出発物質および生成物質のg値が十分に大きく、かつ、互いに符号が異なり、しかもKが1でない場合に、出発物質および生成物質の光学純度：%opは転化率の上昇とともに同時に増加し、光定常状態でかなりの値に達することが確認される。このことは、生成物質のエナンチオマーの純度は光反応の過程を通じて減少するという前記のKaganの予測が、クラス（B）の絶対不斉合成においては必ずしも妥当でないことがわかる。ここでの実施例によって、出発物質および生成物質双方のエナンチオマーの一方の濃縮は、CPL照射を用いる光反応の進行により起こることが確認される。

産業上の利用可能性

以上詳しく説明したとおり、本願発明によって、出発物質と生成物質の双方でのエナンチオマー等の一方の濃縮を行うことのできる、円偏光の照射による新しい絶対不斉合成法が提供される。

請求の範囲

1. 光化学的に可逆な反応系であって、出発物質がエナンチオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの混合物であり、光化学的もしくは熱的にエナンチオマーどうしまたはジアステレオマーどうしの相互変換を生じない反応系とし、 r -もしくは i -円偏光を照射することにより、出発物質のみ、または出発物質と生成物質の双方が励起され、出発物質のうちのエナンチオマーの一方またはジアステレオマーの一方が濃縮され、生成物質では、出発物質のうちで濃縮されない他方に対応するエナンチオマーの一方またはジアステレオマーの一方が濃縮されるようにすることを特徴とする絶対不斉合成方法。

2. 請求項1の方法において、出発物質と生成物質がエナンチオマーどうしの混合物であって、出発物質のみが励起される場合であって、出発物質と生成物質のエナンチオマーの一方の濃縮が、出発物質の r -および i -円偏光それぞれに対する選択励起の度合いを示す異方性因子 g の値によって制御されるようにすることを特徴とする絶対不斉合成方法。

3. 請求項1の方法において、出発物質と生成物質がエナンチオマーどうしの混合物であって、出発物質と生成物質の双方が励起される場合であって、出発物質と生成物質のエナンチオマーの一方の濃縮が、出発物質と生成物質双

方の、 r および i 円偏光それぞれに対する選択励起の度合いを示す異方性因子 g の値または g の符号、もしくは反応の光化学的平衡状態を表す K 値のうちの1種または2種以上によって制御されるようにすることを特徴とする絶対不斉合成方法。

図 1

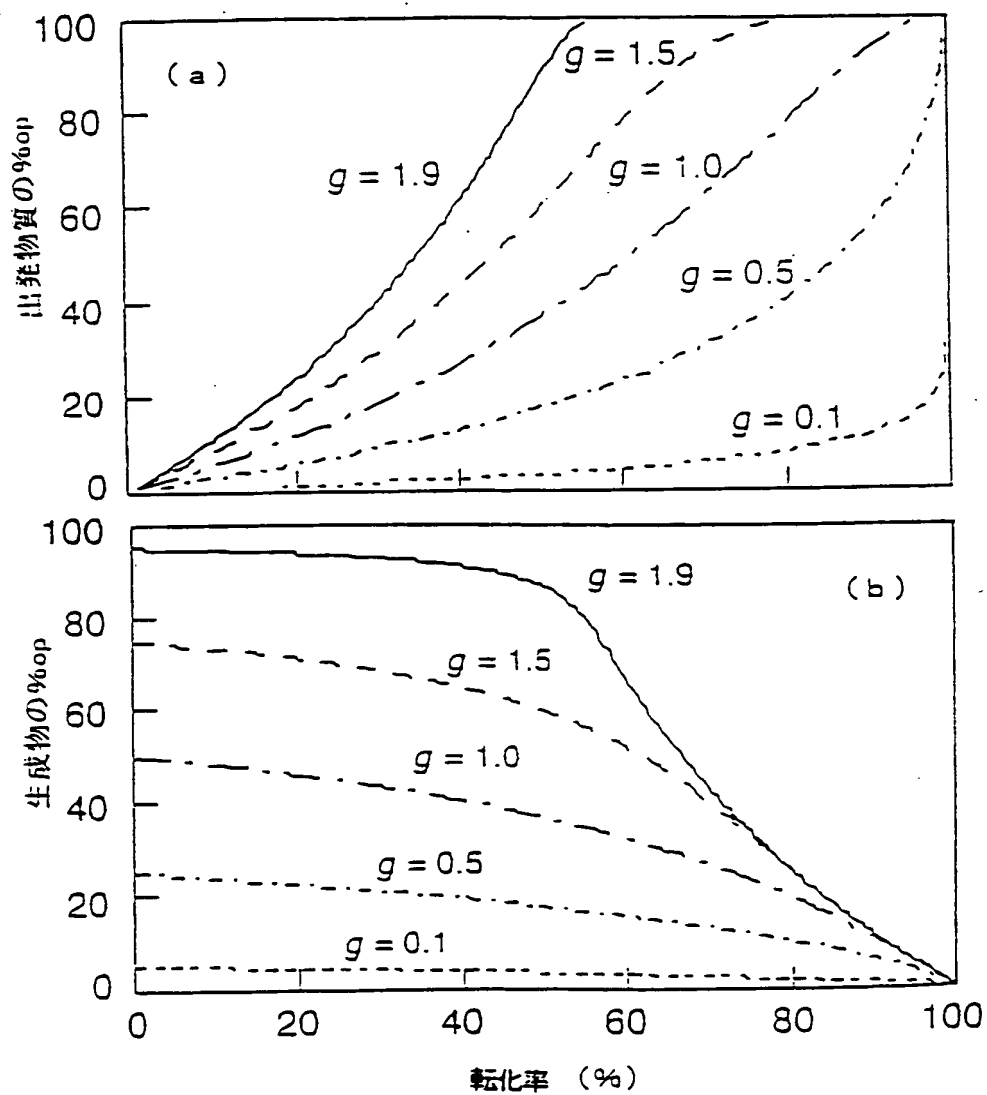


図 2

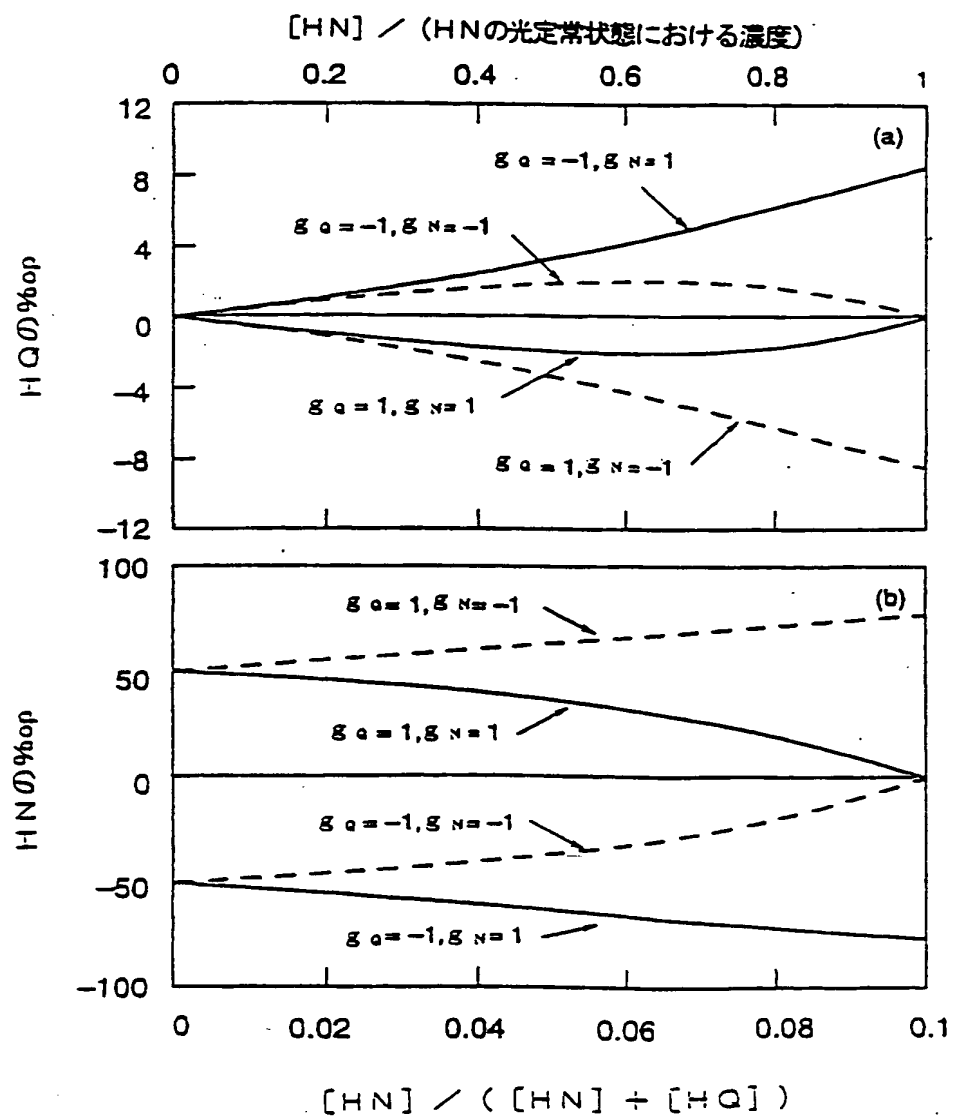


図 3

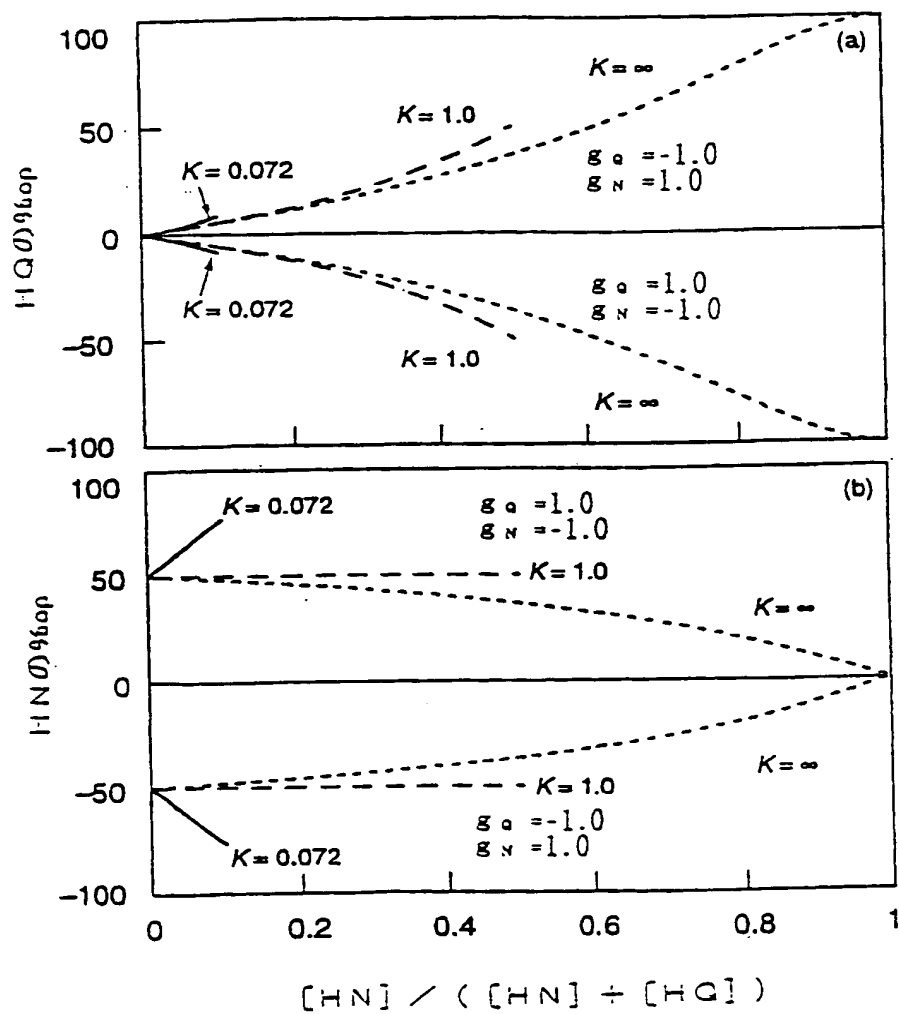


図 4

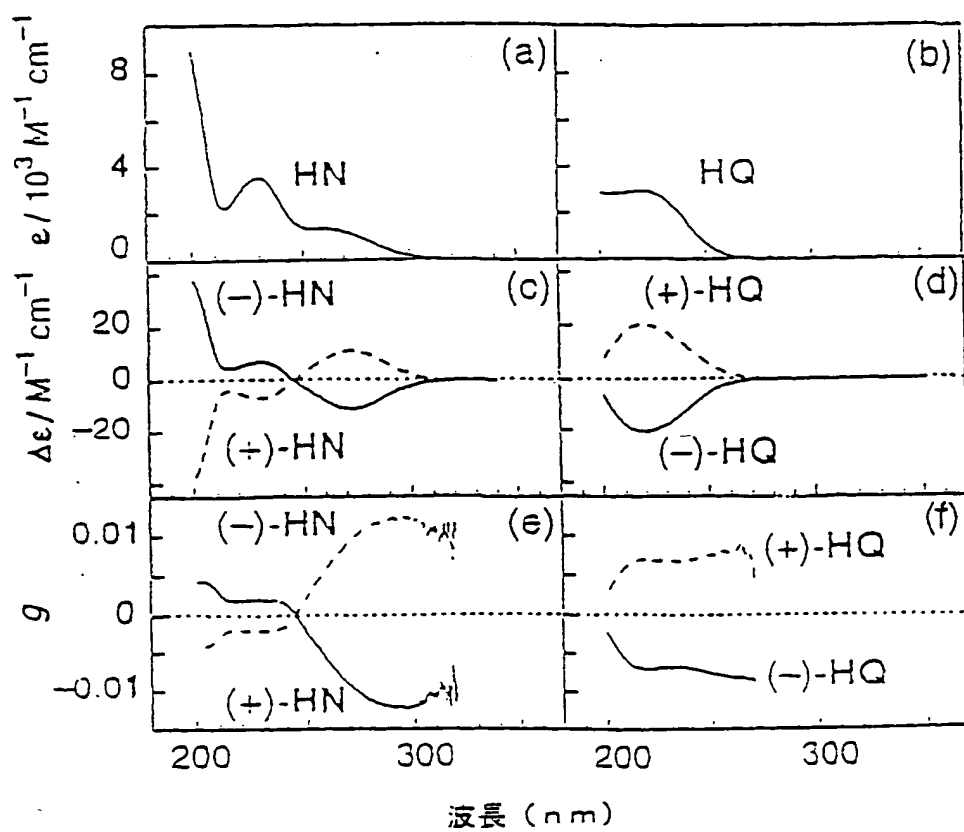


図 5

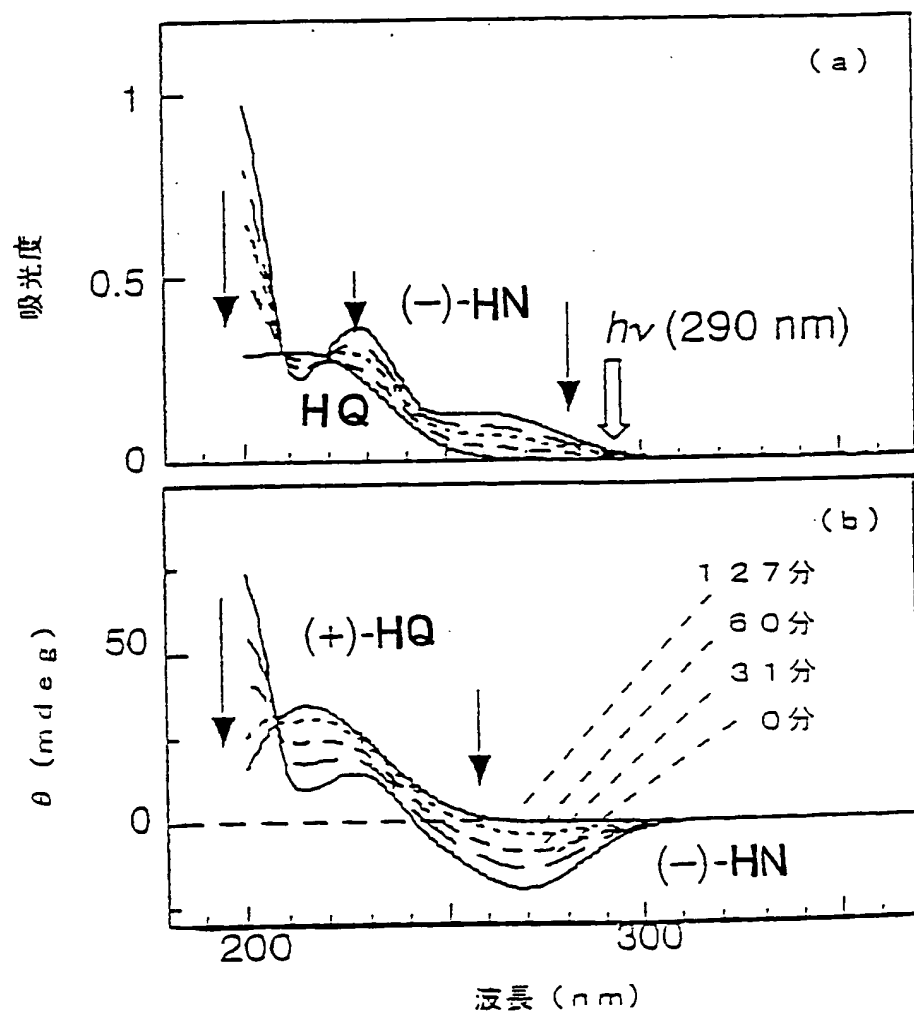


図 6

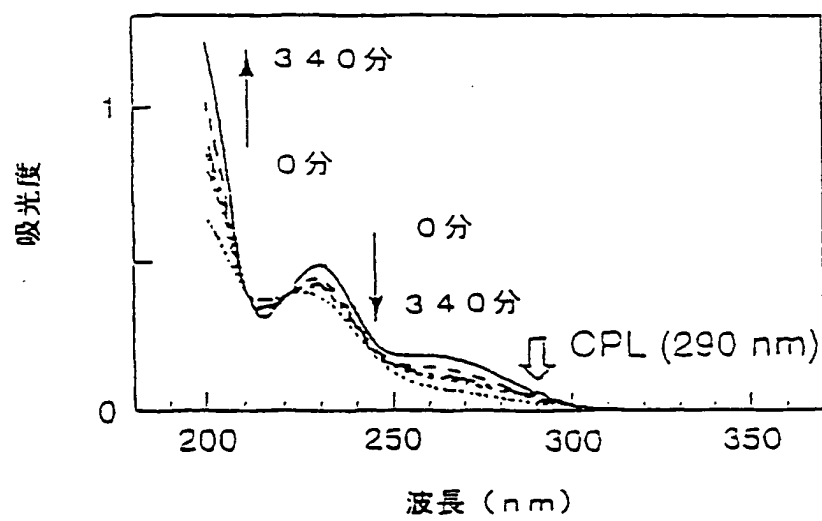


図 7

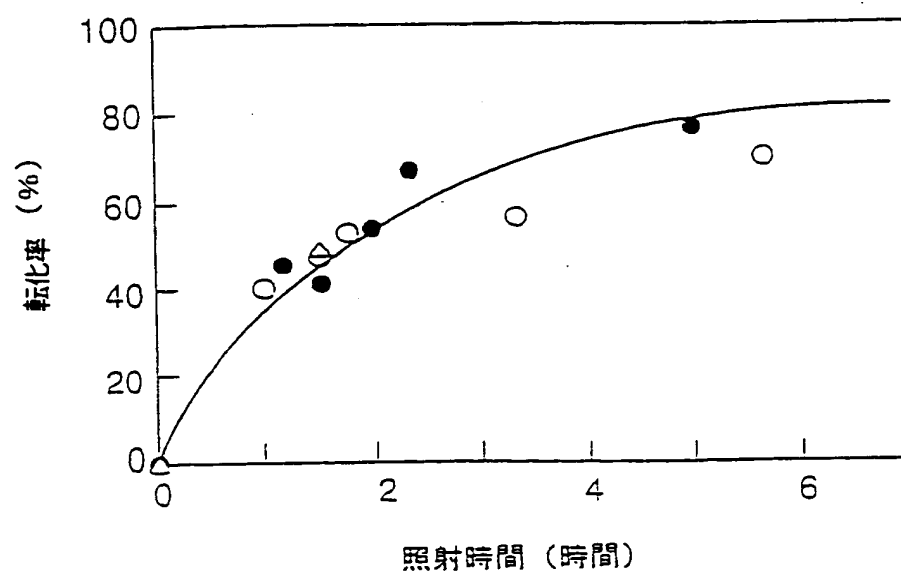


図 8

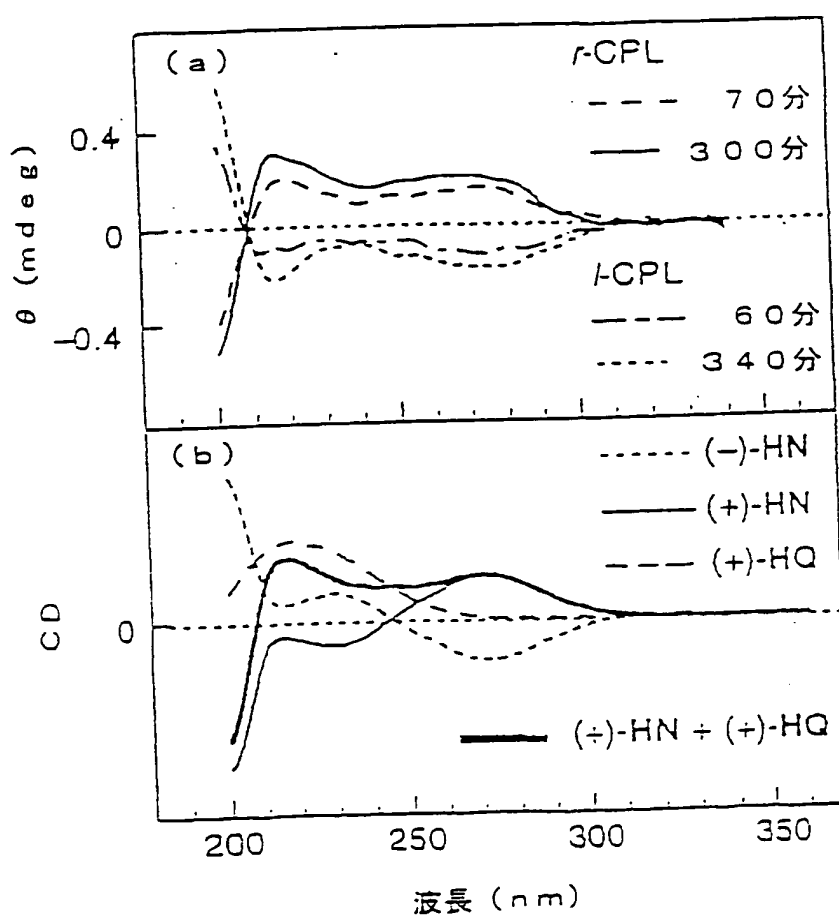


図 9

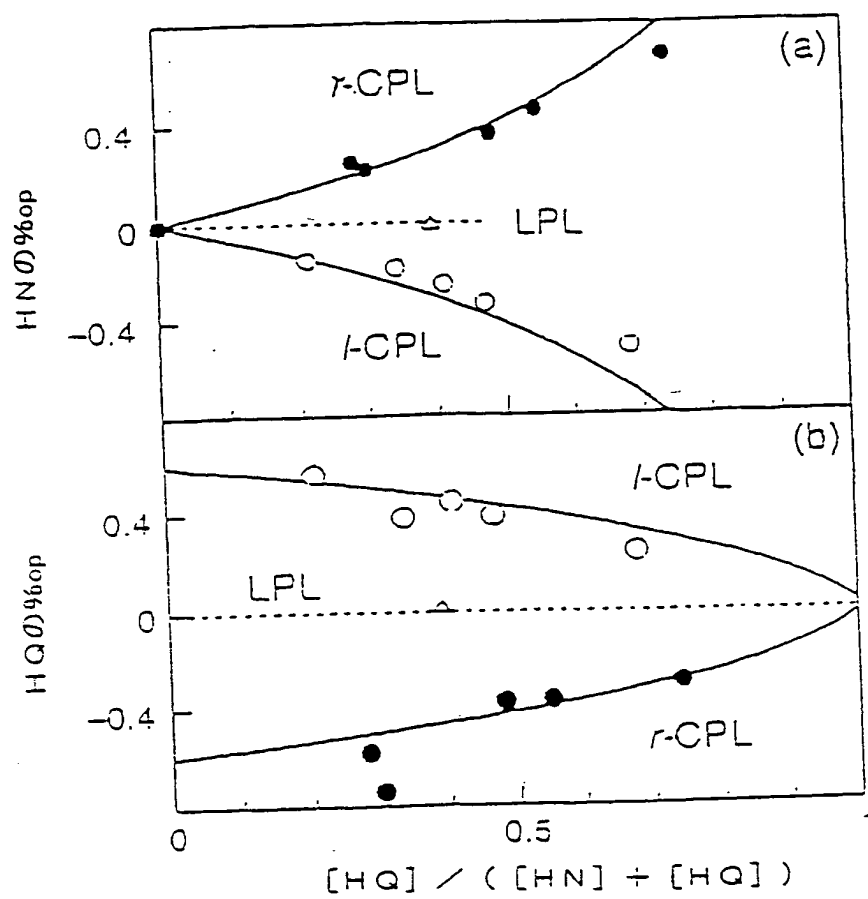


図 10

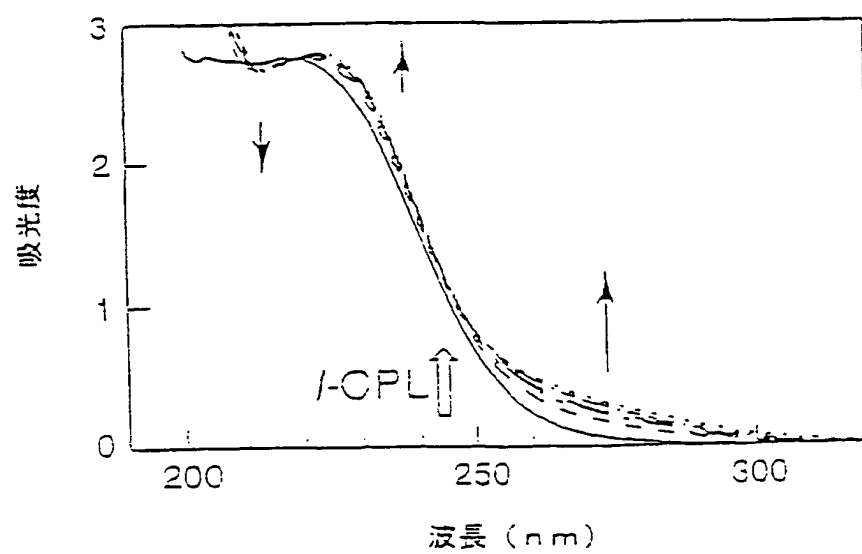


図 1 1

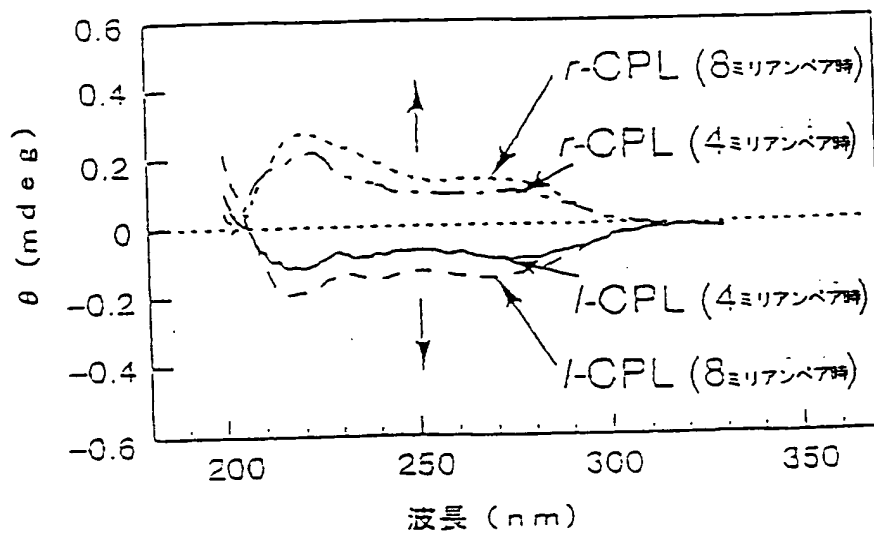


図 1 2

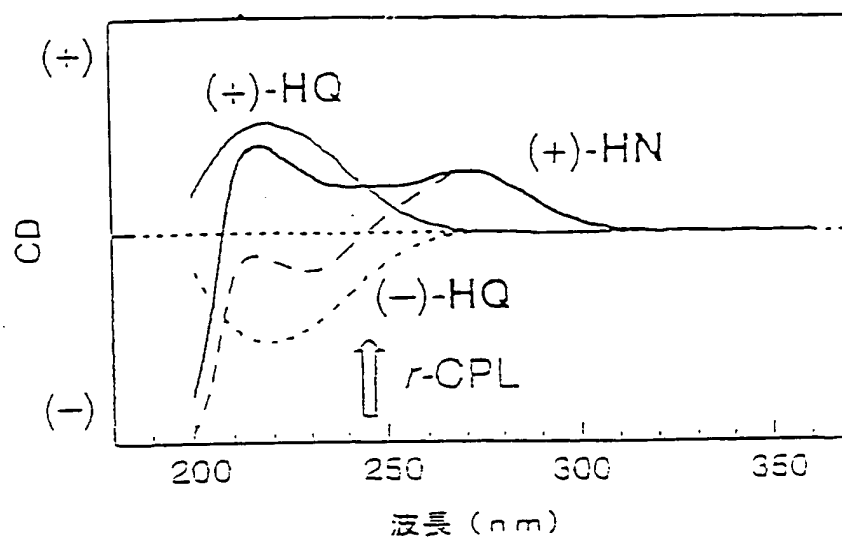


図 1 3

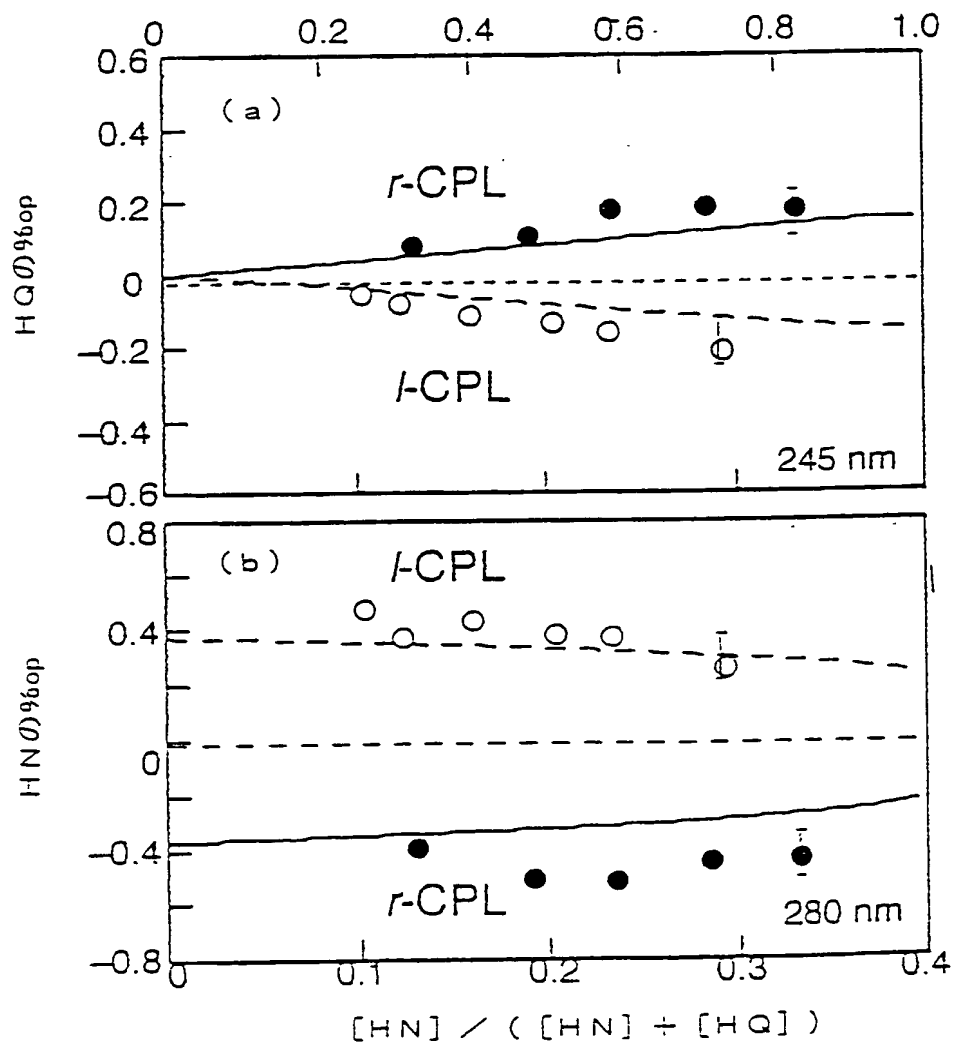
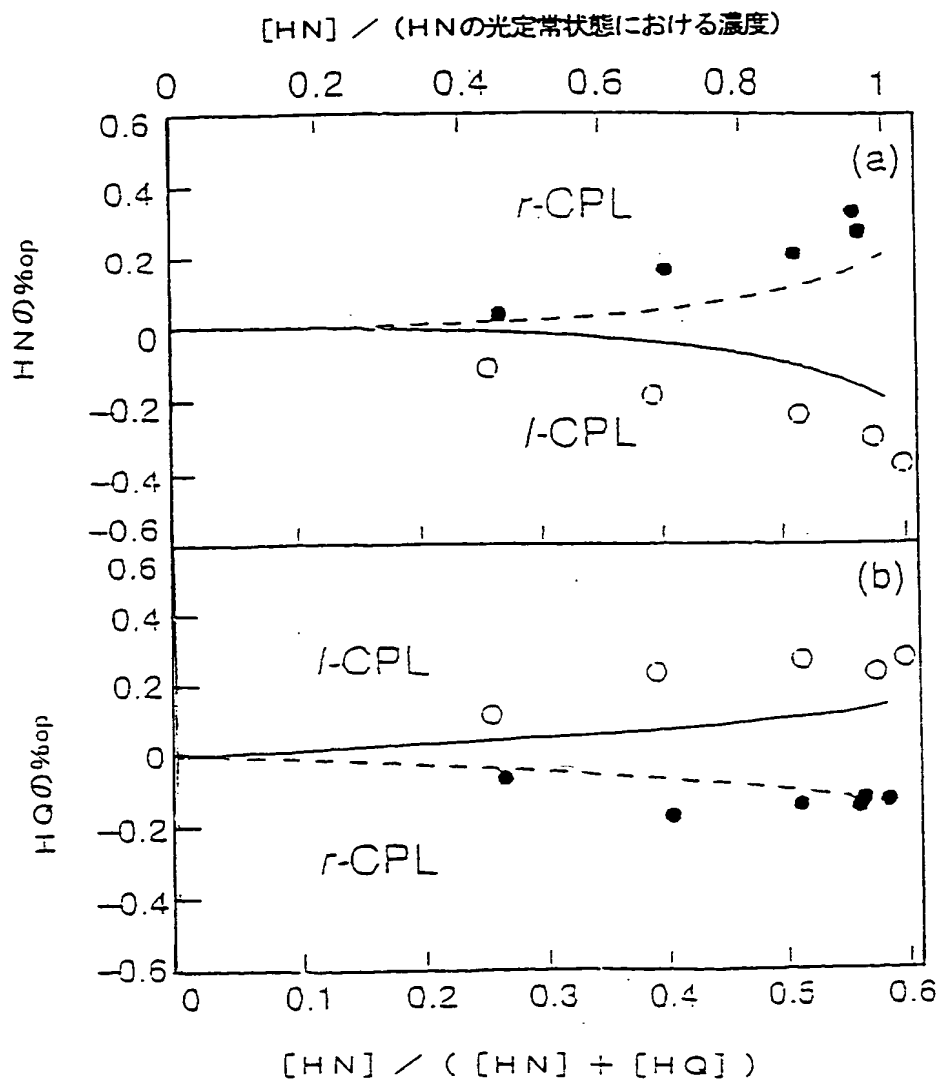


図 1 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07B53/00, C07B61/00, C07C67/475, C07C69/753

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07B53/00, C07B61/00, C07C67/475, C07C69/753

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SALAM, A., et.al., "On enantiomeric excess obtained from racemic mixtures by using circularly polarized pulsed lasers of varying durations", Chem. Phys., 1998, Vol.228, No.1, p115-129	1-3
X	INOUE, Y., et.al., "Hikari de Fusei Gousei ni semaru", Sakigake Kenkyu 21 Kenkyu Houkokukai, Hikari to Busshitsu Kouen Youshishuu 1994, 1995, p.42-48	1-3
X	TRAN, C. D., et. al., "Stereoselective Energy Transfer Induced by Circularly Polarized Light", Stud. Phys. Theor. Chem., 1979, Vol.7, p.53-66	1-3
A	BURNHAM, K. S., et. al., "A Search for Chiral Photochromic Optical Triggers for Liquid Crystals: Photoracemization of 1,1-Binaphthylpyran through a Transient Biaryl Quinone Methide Intermediate", J. Am. Chem. Soc., 1998, Vol.120, No.48, p.12619-12625	1-3
A	INOUE, Y., et. al., "Pressure and Temperature control of Product Chirality in Asymmetric Photochemistry. Enantiodifferentiating Photoisomerization of	1-3



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 June, 2000 (22.06.00)Date of mailing of the international search report
04 July, 2000 (04.07.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

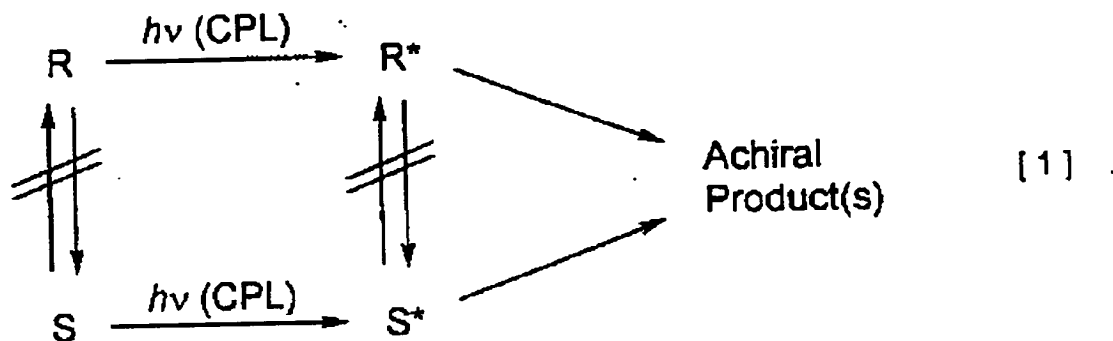
PCT/JP00/01561

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Cyclooctene Sensitized by Chiral Benzenepolycarboxylates", J. Am. Chem. Soc., 1998, Vol.120, No.41, p.10687-10696	
A	MIESEN, F. W. A. M., et. al., "Synthesis of optically pure 3-(1n.pi.*)-(1S,6R)-bicyclo[4.4.0]decane-3,8-dione, a molecule which is chiral in the excited state only", J. Am. Chem. Soc., 1994, Vol.116, No.12, p.5129-5133	1-3
EA	JP, 2000-86588, A (Japan Science and Technology Corp.), 28 March, 2000 (28.03.00) (Family: none)	1-3
A	JP, 9-77691, A (NAGASE & CO., LTD.), 25 March, 1997 (25.03.97) (Family: none)	1-3
A	JP, 57-147577, A (Sumitomo Chemical Company, Limited), 11 September, 1982 (11.09.82) (Family: none)	1-3
A	EP, 658373, A1 (RIKAGAKU KENKYUSYO), 21 June, 1995 (21.06.95) & US, 5808256, A & JP, 7-157442, A & CA, 2137489, A1 & CN, 1119573, A	1-3
A	EP, 285175, A1 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 05 October, 1988 (05.10.88) & US, 4976834, A & JP, 1-34927, A	1-3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07B53/00, C07B61/00, C07C67/475, C07C69/753		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07B53/00, C07B61/00, C07C67/475, C07C69/753		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	SALAM, A., et. al., "On enantiomeric excess obtained from racemic mixtures by using circularly polarized pulsed lasers of varying durations", Chem. Phys., 1998, Vol. 228, No. 1, pp. 15-29	1-3
X	井上佳久, "光で不斉合成に迫る", さきがけ研究 21 研究報告会 光と物質講演要旨集 1994, 1995, p. 42-48	1-3
X	TRAN, C. D., et. al., "Stereoselective Energy Transfer Induced by Circularly Polarized Light", Stud. Phys. Theor. Chem., 1	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 22.06.00	国際調査報告の発送日 04.07.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 原 健司 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 9837

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
	979, Vol. 7, p. 53-66	
A	BURNHAM, K. S., et. al., "A Search for Chiral Photochromic Optical Triggers for Liquid Crystals: Photoracemization of 1,1-Binaphthylpyran through a Transient Biaryl Quinone Methide Intermediate", J. Am. Chem. Soc., 1998, Vol. 120, No. 48, p. 12619-12625	1-3
A	INOUE, Y., et. al., "Pressure and Temperature control of Product Chirality in Asymmetric Photochemistry. Enantiodifferentiating Photoisomerization of Cyclooctene Sensitized by Chiral Benzenepolycarboxylates", J. Am. Chem. Soc., 1998, Vol. 120, No. 41, p. 10687-10696	1-3
A	MIESEN, F. W. A. M., et. al., "Synthesis of optically pure 3-(1n. pi. *)-(1S, 6R)-bicyclo[4. 4. 0]decane-3, 8-dione, a molecule which is chiral in the excited state only", J. Am. Chem. Soc., 1994, Vol. 116, No. 12, p. 5129-5133	1-3
E A	JP, 2000-86588, A (科学技術振興事業団), 28. 3月. 2000 (28. 03. 00) (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 9-77691, A (長瀬産業株式会社), 25. 3月. 1997 (25. 03. 97) (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 57-147577, A (住友化学工業株式会社), 11. 9月. 1982 (11. 09. 82) (ファミリーなし)	1-3
A	EP, 658373, A1 (RIKAGAKU KENKYUSYO), 21. 6月. 1995 (21. 06. 95) & US, 5808256, A & JP, 7-157442, A & CA, 2137489, A1 & CN, 1119573, A	1-3
A	EP, 285175, A1 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 5. 10月. 1988 (05. 10. 88) & US, 4976834, A & JP, 1-34927, A	1-3



In place of ϵ_l and ϵ_r , ϵ_R and ϵ_S are used herein. ϵ_R and ϵ_S represent molar absorption coefficients of the two enantiomers for *r*-CPL or *l*-CPL, respectively. The enantiomer less excited by *r*- or *l*-CPL remains in the starting material and the optical purity is increased, whereas the other enantiomer decomposes. In this type of absolute asymmetric synthesis, the photochemical process is irreversible. There are many reports on such asymmetric photolysis. Representative examples are a report on photolysis of camphor (*Z. Phys. Chem., Abt. B*, 1930, 292-310) and a report on photolysis of trans-bicyclo[4,3,2]nonan-8-one (*J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1978, 983-4).

Scheme [2] shows a photochemical deracemization process. As shown in Scheme [2], the total concentration of the enantiomers does not change during the photoreaction. Preferential excitation of one enantiomer over the other photochemically shifts the equilibrium, and

CLAIMS

1. A method for synthesizing absolute asymmetry which comprises:

- 5 providing a photochemically reversible reaction system in which the starting material is a mixture of enantiomers or diastereomers not photochemically or thermally converted into each other; and
- 10 irradiating the reaction system with right- or left-circularly polarized light to excite the starting material alone or both of the starting material and the product, thereby concentrating one of the enantiomers or diastereomers in the starting material and one of the enantiomers or diastereomers in the product that
- 15 corresponds to the enantiomer or diastereomer not concentrated in the starting material.

2. The method according to claim 1 wherein the starting material and the product are mixtures of enantiomers and only the starting material is excited, the

20 concentration of one of the enantiomers in the starting material and one of the enantiomers in the product being controlled by adjusting the anisotropic factor g which indicates the degree of selective excitation by right- and left-circularly polarized light.

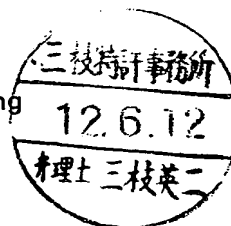
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SAEGUSA, Eiji
Kitahama TNK Building
1-7-1, Dosho-machi
Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 26 May 2000 (26.05.00)	IMPORTANT NOTIFICATION International filing date (day/month/year) 15 March 2000 (15.03.00)
Applicant's or agent's file reference 00-F-008PCT	
International application No. PCT/JP00/01561	

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SAEGUSA, Eiji Kitahama TNK Building 1-7-1, Dosho-machi Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-0045 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 06-6203-0941	
	Facsimile No. 06-6222-1068	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

The agent identified in Box 2 should now be recorded as an agent of record.

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Y. KUWAHARA Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SAEGUSA, Eiji
Kitahama TNK Building
1-7-1, Dosho-machi
Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 19 June 2000 (19.06.00)	
Applicant's or agent's file reference 00-F-008PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/01561	International filing date (day/month/year) 15 March 2000 (15.03.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

INOUE, Yoshihisa
4-3-5-1308, Higashi-Izumigaoka 4-
chome
Toyonaka-shi
Osaka 580-0861
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

INOUE, Yoshihisa
3-5-1308, Higashi-Izumigaoka 4-
chome
Toyonaka-shi
Osaka 580-0861
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority
 ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Jean-Marie McAdams

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SAEGUSA, Eiji
Kitahama TNK Building
1-7-1, Dosho-machi
Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 01 March 2001 (01.03.01)		
Applicant's or agent's file reference 00-F-008PCT		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/01561	International filing date (day/month/year) 15 March 2000 (15.03.00)	
		Priority date (day/month/year) 23 August 1999 (23.08.99)
Applicant JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

CA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 01 March 2001 (01.03.01) under No. WO 01/14287

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

00-F-008PCT

Box No. I	TITLE OF INVENTION METHOD FOR ABSOLUTE ASYMMETRIC SYNTHESIS	
Box No. II	APPLICANT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)		<input type="checkbox"/> This person is also inventor.
Name : JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION		Telephone No. 048-226-5619
Address : 1-8, Hon-cho 4-chome, Kawaguchi-shi, Saitama 332-0012, Japan		Facsimile No. 048-226-5652
State (that is, country) of nationality: JAPAN		State (that is, country) of residence: JAPAN
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input checked="" type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box		
Box No. III	FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)		This person is:
Name : NISHINO Hideo		<input type="checkbox"/> applicant only
Address : Haimu-Toyonaka-Uenohigashi 501, 19-55, Uenohigashi 2-chome, Toyonaka-shi, Osaka 560-0013, Japan		<input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor
State (that is, country) of nationality: JAPAN		<input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of residence: JAPAN		
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box		
<input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.		
Box No. IV	AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:		<input checked="" type="checkbox"/> agent <input type="checkbox"/> common representative
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)		Telephone No. 03-5454-7191
Name: NISHIZAWA Toshio Registration Number: 9323		Facsimile No. 03-5454-7197
Address : 6F, Mani-Building, 37-10, Udagawa-cho, Shibuya-ku, Tokyo 150-0042, Japan		Teleprinter No.
<input type="checkbox"/> Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.		

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
<p>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</p> <p>Name : NAKAMURA Asao</p> <p>Address : 8-12-102, Mukougaoka 3-chome, Toyonaka-shi, Osaka 560-0053, Japan</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (that is, country) of nationality: JAPAN	State (that is, country) of residence: JAPAN
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</p> <p>Name : INOUE Yoshihisa</p> <p>Address : 3-5-1308, Higashi-izumigaoka 4-chome, Toyonaka-shi, Osaka 580-0861, Japan</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (that is, country) of nationality: JAPAN	State (that is, country) of residence: JAPAN
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p><input type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.</p>	

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☐ **AP ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swaziland, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☐ **EA Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☐ **EP European Patent:** AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AL Albania | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input type="checkbox"/> AM Armenia | <input type="checkbox"/> LT Lithuania |
| <input type="checkbox"/> AT Austria | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input type="checkbox"/> AU Australia | <input type="checkbox"/> LV Latvia |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input type="checkbox"/> MD Republic of Moldova |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgaria | |
| <input type="checkbox"/> BR Brazil | <input type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> NO Norway |
| <input type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba | <input type="checkbox"/> PL Poland |
| <input type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> DE Germany | <input type="checkbox"/> RO Romania |
| <input type="checkbox"/> DK Denmark | <input type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input type="checkbox"/> EE Estonia | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> ES Spain | <input type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input type="checkbox"/> FI Finland | <input type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input type="checkbox"/> GD Grenada | <input type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input type="checkbox"/> GE Georgia | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> HR Croatia | <input type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input type="checkbox"/> HU Hungary | <input type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesia | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> IL Israel | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input type="checkbox"/> IN India | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America |
| <input type="checkbox"/> IS Iceland | |
| <input type="checkbox"/> JP Japan | <input type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | <input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| | |
| <input type="checkbox"/> KR Republic of Korea | |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input type="checkbox"/> LR Liberia | |

Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM <input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 23.08.1999 (23 August, 1999)	Patent Application No. 1999-236171	Japan		
item (2)				
item (3)				

☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s):

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY			
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):		Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):	
ISA / JP		Date (day/month/year)	Number Country (or regional Office)

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING	
This international application contains the following number of sheets: request : 4 description (excluding sequence listing part) : 33 claims : 2 abstract : 1 drawings : 14 sequence listing part of description : 0 Total number of sheets : 54	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet 2. <input type="checkbox"/> separate signed power of attorney 3. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature 5. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language): 7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. <input type="checkbox"/> other (specify):

Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: Japanese
---	---

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).	
NISHIZAWA Toshio Seal	

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA / JP	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	